DIE BEEINFLUSSUNG GESTÖRTER UND UNREIFER IMMUNSYSTEME DURCH BAKTERIELLES LIPOPOLYSACCHARID AM BEISPIEL DES HAUSHUHNS

BERND ALTMANN

Diss. München
1994

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534901_0017

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. U. Lösch

DIE BEEINFLUSSUNG GESTÖRTER UND UNREIFER IMMUNSYSTEME DURCH BAKTERIELLES LIPOPOLYSACCHARID AM BEISPIEL DES HAUSHUHNS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
BERND ALTMANN
aus
Dölbau/Saalkreis

München 1984

Diese Arbeit wurde von der Deutschen
Forschungsgemeinschaft unterstützt

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. U. Lösch

Korreferent: Prof. Dr. H.G. Buschmann

Tag der Promotion: 27. Juli 1984

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Tiermaterial

2.2. Substanzen

2.3. Verabreichung, Dosierung und Serumgewinnung

2.4. Immunglobulin-, Antikörper- und Proteinbestimmung

2.5. Chirurgische Bursektomie

2.6. Statistische Methoden

2.7. Versuchsablauf und Darstellungskriterien

3. ERGEBNISSE

3.1. Serumimmunglobulin- und Antikörperkonzentrationen nach Injektion von HSA

3.1.1. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate)

3.1.2. Kontrollhühner (älter als drei Monate)

3.2. Verlauf der Serumimmunglobulin- und Antikörperkonzentrationen nach Injektion von LPS bzw. kombinierter Verabreichung von LPS/HSA

3.2.1. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort zwischen 7. und 9. Tag

3.2.2. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort am 14. Tag

3.2.3. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen

3.2.4. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) ohne erkennbare IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen

3.2.5. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit kontinuierlichem IgG-Anstieg

3.2.6. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit fallendem IgG-Verlauf

3.3. Verlauf der Serumimmunglobulin- und Antikörperkonzentrationen bei behandelten und unbehandelten chirurgisch bursektomierten Hühnern, jungen UM-B19 Hühnern, jungen Kontrollhühnern und Levamisol-behandelten dysgammaglobulinämischen Hühnern nach vorausgegangener LPS- bzw. LPS/HSA-Verabreichung

3.3.1. Chirurgisch bursektomierte Hühner (vier Wochen alt), unbehandelt

3.3.2. Chirurgisch bursektomierte Hühner (acht Wochen alt), unbehandelt

3.3.3. Chirurgisch bursektomierte Hühner (vier Wochen alt) nach Behandlung mit LPS bzw. LPS/HSA

3.3.4. Chirurgisch bursektomierte Hühner (acht Wochen alt) nach Behandlung mit LPS bzw. LPS/HSA

3.3.5. Junge UM-B19 Hühner (vier Wochen alt) nach Behandlung mit LPS

3.3.6. Kontrollhühner (vier Wochen alt), unbehandelt

3.3.7. Kontrollhühner (vier Wochen alt), mit LPS/HSA behandelt

3.3.8. Dysgammaglobulinämische Hühner, behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener LPS- bzw. LPS/HSA-Verabreichung

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY

6. TABELLARISCHER ANHANG

7. LITERATURVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FCA	Freunds Complete Adjuvant
HSA	Humanserumalbumin
Ig	Immunglobulin
LPS	Lipopolysaccharid
UM	Universität München

1. EINLEITUNG UND LITERATUR

Die Entwicklung der Antikörpervielfalt läuft als klonale Differenzierung von Lymphozyten in der Ontogenese eines Organismus ab (1-4). Die Ausprägung des phänotypisch vorliegenden Idio- und Isotypmusters der Serumimmunglobuline erfolgt durch Umweltfaktoren (Antigene, Mitogene) im Zusammenwirken mit kooperativen Zellsignalen, die sich zum großen Teil auf humoraler Ebene abspielen und in sogenannten Lymphokinen manifestieren (klonale Selektion) (1,5,6).

Eine "klassische" Antikörperantwort gegen Umweltantigene läuft über die schnelle Synthese von IgM-Antikörpern zur länger anhaltenden Synthese von immer avideren Antikörpern vornehmlich des IgG-Typs (Reifung der Immunantwort) (1). Der Schutz der Schleimhäute wird vorrangig durch IgA-Antikörper bewerkstelligt (1).

Es ist umstritten, ob IgG- und IgA-synthetisierende B-Zellen aus zunächst IgM-synthetisierenden B-Zellen durch einen sogenannten switch-Mechanismus im Verlauf der Immunantwort unter dem Einfluß verschiedener Signale von speziellen T-Zellen entstehen, oder ob diese Signale auf B-Zellen mit schon "vorherbestimmten" Isotyp wirken, wobei jeweils die Aussendung solcher Signale stark vom Antigen beeinflußt wird: Antigen-Induktions- und Antigen-Selektions-Hypothese zur Isotypbildung. Für beide Alternativen liegen experimentelle Hinweise vor (5,7-10).
Beim Vogel scheinen zumindest hinsichtlich der IgG-Synthese reine Antigen-Selektionsverhältnisse vorzuliegen, was sich unter anderem in einer simultan einsetzenden IgM- und IgG-Antikörperantwort äußert (11). Die Funktion solcher B- und T-Zellklone, deren Produkte gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind, muß unterbunden werden. Über diesen Mechanismus liegen zwei Modelle vor, für die es experimentelle Hinweise gibt: Die Unterdrückung durch Suppressor-T-

Zellen und/oder die klonale Ausrottung (12-14).
Im Normalfall führt die ständige Auseinandersetzung mit Umweltantigenen zu einem - in gewissen Grenzen schwankenden - Serumimmunglobulinspiegel, der sich zum größten Teil aus IgG-, zum geringeren Teil aus IgM- und einem kleinen Anteil aus IgA-Antikörpern zusammensetzt.
Eine Vielzahl von Immundefekten ist beschrieben, mit mehr oder weniger bekannten Ursachen, die sich unter anderem in einer Veränderung des Serumimmunglobulinmusters äußern (15-18).
Als solches Modell einer eingeschränkten Immunabwehr kann die erbliche Dysgammaglobulinämie der UM-B19 Hühner dienen (19-24). Diese Abweichung trat im Jahre 1965 spontan auf, äußert sich in einer extremen Erniedrigung des Serum-IgG-Spiegels und ist erblich (19). Um einerseits genetisch bedingte Unterschiede bei bestimmten immunologischen Reaktionen weitgehend auszuschalten und andererseits Transplantationen von Geweben und Zellen (Restaurationsversuche) zu ermöglichen, wurde der Defekt durch Inzucht weitergezüchtet (Bruder-Schwester-Paarung). Seit 1977 besteht die Population aus histokompatiblen Tieren der Blutgruppe B19 (20). Nach dem Serumimmunglobulinmuster unterscheidet man zwischen:

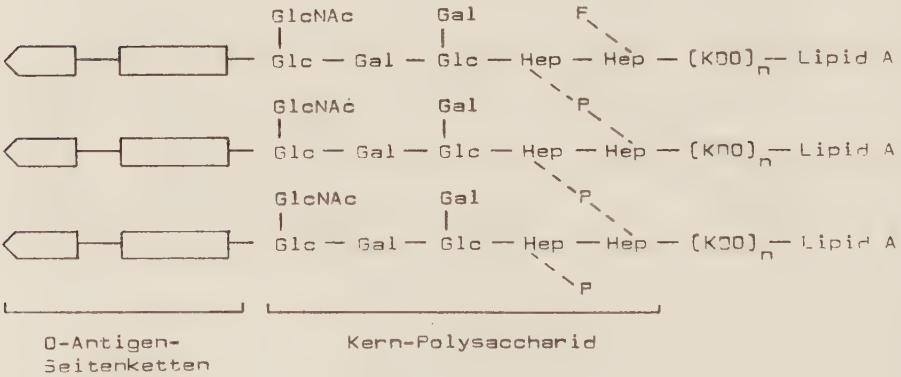
a) permanent dysgammaglobulinämischen Hühnern mit stark erniedrigten, zum Teil nicht meßbaren IgG-Konzentrationen bei erhöhten IgM- und IgA-Konzentrationen.

b) normogammaglobulinämischen Hühnern mit der Norm entsprechenden Konzentrationen an IgG und IgM und leicht erhöhten IgA-Konzentrationen.

Der Vererbungsgang von Dys- und Normogammaglobulinämie ist bis heute undurchsichtig geblieben (20).
Bisher erhobene Befunde zeigten, daß die dysgammaglobulinämischen Vertreter (zumindest zum Teil) grundsätzlich zur IgG-Synthese befähigt sind: bei einem Teil der (später

dysgammaglobulinämischen) Tiere tritt in den ersten Lebenswochen eine vorübergehende Synthese von IgG auf; bei einigen Tieren normalisieren sich die Serum-IgG-Werte mit Eintritt der Geschlechtsreife (transitorische Form). Levamisol, ein thymomimetisches Agens (25), das regulierend bei gestörten T-Helfer-T-Suppressorverhältnissen wirkt, kann einen Teil der Tiere zur vorübergehenden IgG-Synthese befähigen (26). Des weiteren wurde gezeigt, daß spezifische Antikörperantworten sowohl gegen T-unabhängige als auch gegen T-abhängige Antigene quantitativ nicht eingeschränkt sind, sich aber auf die Synthese von IgM- und IgA-Isotypen beschränken (27).
Die normalerweise beim Huhn zur polyklonalen Steigerung der IgG-Synthese führende Wirkung von Freunds komplettem Adjuvans erbrachte beim dysgammaglobulinämischen Huhn nur eine weitere starke Stimulierung der IgM- und IgA-Synthese. Da FCA nur bei diesen Tieren auch eine immense Steigerung der Antikörperantwort gegen Brucella abortus, eine normalerweise T-unabhängige Reaktion (28), bewirkte, wurde auf eine Verschiebung im B-Subpopulationsmuster geschlossen (29), da bei Kontrolltieren T-unabhängige Immunantworten durch FCA kaum beeinflußt werden.
Aufgrund der obigen Befunde wurde ein genetischer Block während der Ontogenese beim switch zur IgG-synthesebefähigten Zelle ausgeschlossen. Mitverursachend für die fehlende IgG-Synthese scheint ein gestörtes IgG-spezifisches T-Helfer-T-Suppressorverhältnis zu sein (26). Ein regulierender Einfluß an dieser Stelle führt aber nicht zur völligen und dauerhaften Normalisierung und es gibt weitere Hinweise dafür, daß auch auf der B-Zellseite Abweichungen vorliegen: IgG-synthetisierende HSA-spezifische B-Zellklone scheinen in sehr unterschiedlichem Umfang vorzuliegen (26).
Bakterielle Lipopolysaccharide sind dafür bekannt, daß sie in vitro einen direkten mitogenen Einfluß auf ruhende

B-Zellen ausüben (30,31), wobei längerdauernde Stimulierung zur Immunglobulinsynthese führt, zuerst zur Synthese von IgM und später auch von IgG (32). Für die Induktion beider Immunglobuline sind ähnliche Dosen LPS wirksam (32). Unabhängig davon, aus welcher Bakterienspezies LPS extrahier wurde, scheint es prinzipiell die gleiche Grundstruktur zu besitzen, in der sich hauptsächlich drei verschiedene Regionen unterscheiden lassen (33). Das bakterienseitige Ende der LPS-Kette besteht aus Lipid A und einer angrenzenden 2-Keto-3-Desoxyoktonsäure. Der 2. Bezirk stellt das Kern-Polysaccharid dar, dem sich nach außen als 3. Region die O-Antigen-Seitenkette anschließt.



Gal = Galaktose
Glc = Glucose
GlcNAc = N-Acetylglucosamin
KDO = 2-Keto-3-desoxyoktonsäure
Hep — Hep = Heptosephosphat (Phosphatbrücken hypothetisch)

Abb. 1 Schematische Darstellung der Sturktur eines Salmonella-Lipopolysaccharids (34)

Als wirksamer Bestandteil der Lipopolysaccharide wurde ihr Lipid A-Anteil ermittelt (31,35). Es wird vermutet, daß LPS die B-Zelle durch Mitogen-Rezeptoren auf der Zellmembran beeinflußt (31). Neben diesem speziellen Angriff auf die ausdifferenzierte B-Zelle wirkt Lipid A auch - als ß-adrenerges Agens - stimulierend auf Vorläuferzellen sowohl der B- als auch der T-Zellreihe (36). In vivo erhobene Befunde über die Wirkung von LPS lassen sich ebenfalls mit der Annahme erklären, daß B-Zellen direkt stimuliert werden: Defizienzen T-zellabhängiger Immunreaktionen und Immunglobulinfraktionen, die bei der thymuslosen nackten Maus normalerweise auftreten, können mittels LPS (teilweise) überwunden werden (30,37). (LPS als Ersatz der T-Zellhilfe.) Weitere in vivo Befunde sind eine verfrüht einsetzende IgG-Produktion bei jungen Mäusen sowie allgemein eine polyklonale und - bei gleichzeitiger Antigengabe - eine antigenspezifische Steigerung der Serumimmunglobuline nach LPS-Verabreichung (38,31). Toleranzinduzierende Immunisierungsrouten können durch gleichzeitige LPS-Gabe eine Immunabwehr gegen das Tolerogen hervorrufen (39) und bestehende Toleranzen können durchbrochen werden (39,40). Auf diesem Weg können durch LPS auch Autoimmunerscheinungen induziert werden (39). Inwieweit bei den erwähnten Untersuchungen neben der B-Zelle als Zielobjekt des LPS-Angriffs akzessorische Zellen (T-Zellen, Makrophagen) mitwirken bzw. mitstimuliert werden, ist umstritten (41-44). Neueste Untersuchungen zeigen, daß der mitogene Stimulus von LPS allein nicht ausreicht, um den ganzen Ablauf der Zellproliferation und -reifung bis zur Immunglobulinsynthese zu ermöglichen (45).

Fraktionen, die überwiegend den wirksamen Bestandteil Lipid A enthalten, lassen sich aus den rough-Mutanten der gramnegativen Bakterien isolieren, da ihnen mehr oder weniger große Teile der O-Antigen-Seitenketten fehlen. LPS aus Salmonella minnesota R595 besteht lediglich aus Li-

pid A und KDO (46). Spezielle Untersuchungen mit LPS R595 an erwachsenen normalen und thymuslosen Mäusen zeigten eine allgemeine Stimulierung der IgG-Synthese sowie bei thymuslosen Mäusen eine Normalisierung der bei diesen Mangelmutanten fehlenden Produktion der IgG_1-Fraktion (46).

Sollte bei dysgammaglobulinämischen UM-B19 Hühnern eine verminderte Ansprechbarkeit der B_G-Zellen auf T-Helferfaktoren oder eine schwach ausgeprägte IgG-spezifische T-Helferzellfraktion vorliegen, könnte LPS über seinen bekannten Wirkungsmechanismus die IgG-Synthese induzieren. Auch bei übermäßiger IgG-spezifischer T-Suppressoraktivität könnte das gleiche Ergebnis erwartet werden, wenn diese sekundär ist und auf einem unterentwickelten B_G-Zellpool beruht.
Da des weiteren Hinweise vorlagen, die darauf hindeuteten, daß die Ausprägung des Defekts im Zusammenhang mit antigener oder mitogener Stimulierung durch die Umwelt kurz nach dem Schlupf (z.B. durch die aufgenommene Darmflora; unveröffentlichte Beobachtungen) steht, soll die Behandlung junger UM-B19 Tiere und junger Kontrolltiere mit hoher LPS-Dosis zeigen, ob eine "Überstimulierung" zur Immundepression führen kann.
Bursektomierte Küken - bei denen der Defekt perinatal verursacht und bekannt ist - wurden miteinbezogen, um vergleichende Untersuchungen auf Immunglobulinspiegel und Antikörpersynthese durchführen zu können.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Tiermaterial

Als Versuchstiere dienten

2.1.1. dysgammaglobulinämische Hühner der Linie UM-B19 beiderlei Geschlechts

2.1.2. immunologisch intakte Deutsche Blausperber und HNL[1)]-Hühner beider Geschlechter wurden als Kontrollhühner verwendet.

2.1.3. Bebrütete Eier

HNL-Bruteier wurden zur chirurgischen Bursektomie verwendet.

2.1.4. Alter und Haltung der Tiere

Das Alter der Versuchstiere betrug bei Versuchsbeginn vier Wochen bzw. über drei Monate.
Infolge der geschwächten Immunantwort und damit verbundenen geringeren Lebenserwartung wurden die bursektomierten Tiere mit vier bzw. acht Wochen in den Versuch einbezogen.
Handelsübliches pelletiertes Kükenaufzuchtfutter bzw. Junghennenalleinfutter und Wasser standen den Tieren ad libitum zur Verfügung. Die Haltung erfolgte auf Gitterrosten.

2.2. Substanzen

2.2.1. Immunmodulatoren

Zur Immunmodulation wurde eine Lipid A-reiche Frak-

1) HEISDORF-NELSON-LOHMANN (HNL)-Legelinie

tion aus Salmonella minnesota R595-Lipopolysaccharid und Levamisol, beide von der Fa. Calbiochem-Behring, la Jolla, verwendet[1].

2.2.2. Antigen

Als Antigen diente Humanserumalbumin (HSA) (Human Albumin, Behringwerke AG, Marburg/Lahn)

2.2.3. Antiseren

H-kettenspezifische Antiseren aus Kaninchen wurden, wie bei STORANDT (26) beschrieben, hergestellt.

2.2.4. Standardsubstanzen

Als Standardsubstanzen[2] für die Immundiffusion dienten reines Hühner-IgG, Hühner-IgM und Hühner-IgA. Die Herstellung ist bei SCHRANNER et al. (47) beschrieben.
Als Standardsubstanzen für die Bestimmung der Antikörperkonzentrationen dienten affinitätsgereinigte Anti-HSA-Antikörper aus immunisierten Kontrollhühnern (IgG-reiche Antikörperfraktion) und dysgammaglobulinämischen Hühnern (IgM- bzw. IgA-reiche Antikörperfraktionen). IgG-, IgM- und IgA-Anteile der Antikörperstandardlösungen wurden mittels Rocket-Immunelektrophorese nach LAURELL (48) bestimmt.

2.3. Verabreichung, Dosierung und Serumgewinnung

Applikation von LPS aus Salmonella minnesota R595

LPS wurde in drei verschiedenen Konzentrationen unterschiedlichen Tiergruppen injiziert. 5 µg/kg KG,

1) Freundlicherweise von Prof. Galanos, MPI Freiburg, zur zur Verfügung gestellt.

2) Freundlicherweise von Dr. I. Schranner zur Verfügung gestellt.

50 µg/kg KG bzw. 500 µg/kg KG, jeweils gelöst in steriler physiologischer Kochsalzlösung (1 ml/kg KG). Die Injektion erfolgte intravenös in die Flügelvene, bei einem Teil der Tiergruppen in Kombination mit HSA.

Immunisierung mit HSA

Die Dosierung von HSA betrug 40 mg/kg KG, ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und intravenös in die Flügelvene injiziert.

Kombinierte Verabreichung von LPS/HSA und Levamisol/HSA

Bei kombinierter Verabreichung wurden die beiden Substanzen zusammen in der entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung gelöst (1 ml/kg KG). LPS wurde in den vorher beschriebenen Konzentrationen zugesetzt, die Dosierung von Levamisol betrug 0,25 mg/kg KG. Die Verabreichung erfolgte auf dieselbe Weise.

Unbehandelten Tieren wurde die äquivalente Menge physiologischer Kochsalzlösung (1 ml/kg KG) intravenös injiziert.

Serumgewinnung

Aus der Flügelvene entnommenes Blut wurde bei 37° C 60 min lang inkubiert und anschließend über Nacht bei +4° C aufbewahrt. Durch zweimaliges, jeweils 10 min langes Zentrifugieren bei 3000 U/min wurde Serum gewonnen und bis zur Auswertung bei -20° C tiefgefroren.

2.4. Immunglobulin-, Antikörper- und Proteinbestimmung

Immunelektrophorese

Die Immunelektrophorese wurde in der Modifikation nach SCHEIDEGGER (49) durchgeführt und diente vor der quantitativen Bestimmung der Ig-Konzentrationen zur Einschätzung des Immunstatus.

Proteinbestimmung

Die Bestimmung der Proteinkonzentration der Standardlösungen erfolgte nach der von BRADFORD et al. (50) beschriebenen Methode.

Rocket-Immunelektrophorese

Zur quantitativen isotypspezifischen Bestimmung der affinitätsgereinigten Anti-HSA-Antikörperstandardsubstanzen wurde die Rocket-Immunelektrophorese nach LAURELL (48), beschrieben bei DORN (51), verwendet.

Einfache radiale Immundiffusion

Die "Einfache radiale Immundiffusion" nach MANCINI et al. (52), modifiziert nach GRUBER (53) und WANKE (27), wurde zur Bestimmung der Serum-Immunglobulinkonzentrationen angewandt.

Affinitätschromatographie

Die Isolierung von Anti-HSA-Antikörpern aus entsprechenden Serumproben erfolgte wie bei DURA (54) beschrieben an HSA-gekoppelter Sepharose.

ELISA

Die isotypspezifische Bestimmung der Anti-HSA-Antikörper wurde mittels "Enzyme-linked immunosorbent as-

say" (ELISA) nach ENGVALL und PERLMANN (55), modifiziert nach der von STORANDT (26) beschriebenen Methode durchgeführt.
Verwendet wurden "Micro-Elisa-Platten" der Firma Dynatech (Dynatech, Nürtingen) und "Immuno-Plate-II" Platten der Firma Nunc (Nunc, Kamstrup).

Auswertung der Ergebnisse

Als Titer wurde diejenige Verdünnungsstufe gewählt, bei der mit Anti-IgG-, Anti-IgM- bzw. Anti-IgA-Konjugat[1)] eine Extinktion von 0.1 gemessen wurde. Dabei lagen die gewählten Extinktionswerte im noch gut ablesbaren Endbereich der Eichkurven (Abb. 2), deutlich über den Werten, die durch unspezifische Bindung gemessen wurden. Um eine bessere Aussagekraft über die gewonnenen isotypspezifischen Antikörperkonzentrationen zu erzielen, wurden die Titer (negativer Logarithmus) der Verdünnungsstufe mit Extinktion 0.1 in absolute Werte umgerechnet. Durch 7-fach parallele Ausführung einer Verdünnungsreihe (Abb. 2) mit bekannten Konzentrationen an affinitätsgereinigten Anti-HSA-IgG-, Anti-HSA-IgM- und Anti-HSA-IgA-Antikörpern (Rocket-Immunelektrophorese) konnte jeder Verdünnungsstufe mit der Extinktion 0.1 ein absoluter Wert µg/ml zugeordnet werden. Da neben Antikörperkonzentrationen auch deren Avidität für den Nachweis im ELISA-Test eine Rolle spielen, wurden die Werte in Elisaeinheiten/ml ausgedrückt. Sowohl Verdünnungsreihen der Standardsubstanzen als auch der Antiseren zeigen parallel verlaufende Kurvenscharen der Extinktionswerte (Abb. 2,3).

1)Von Dr. I. Kühlmann-Rabens freundlicherweise hergestellt.

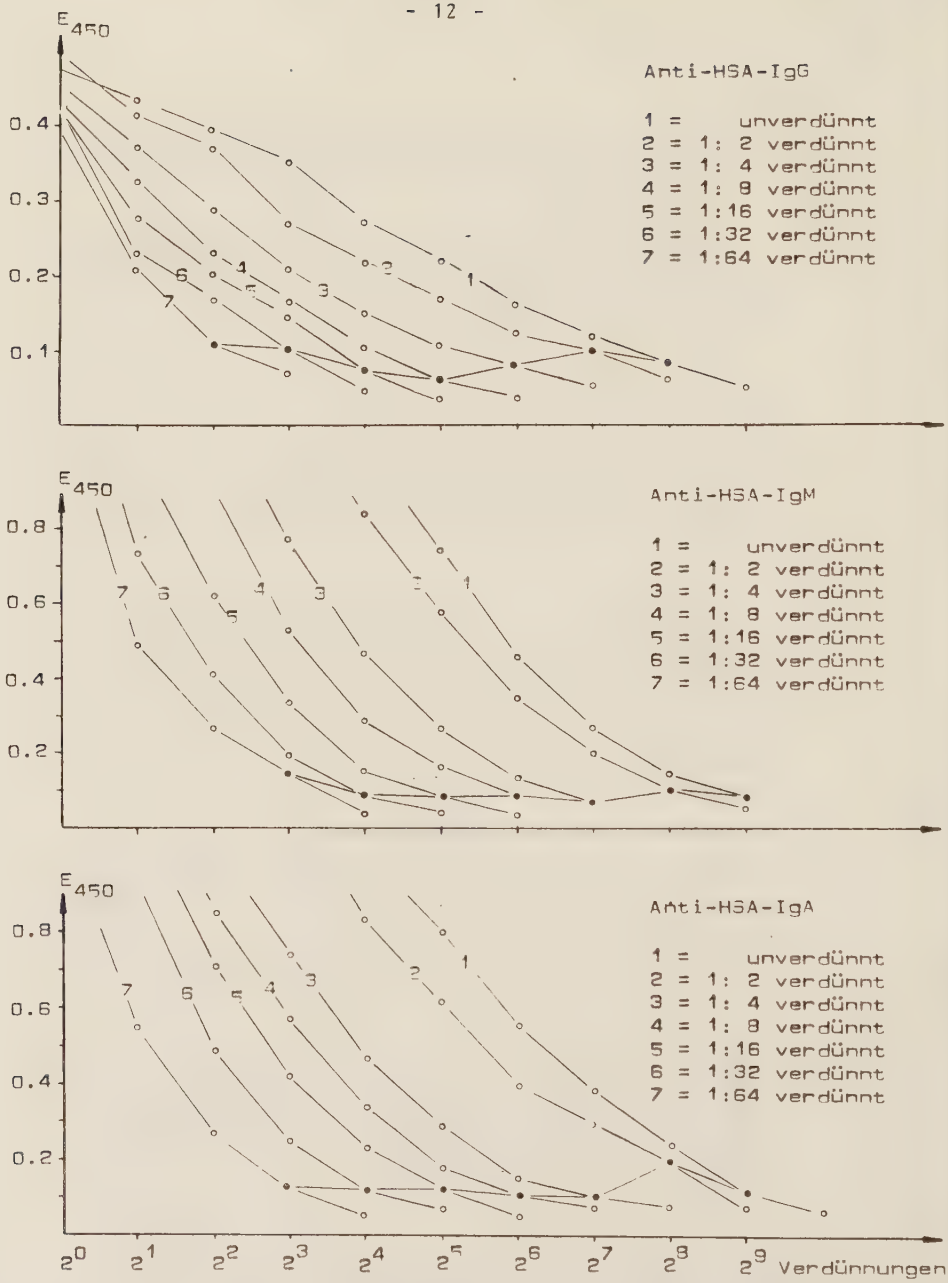


Abb.2 Verdünnungskurven von affinitätsgereinigten Anti-HSA-Antikörpern (IgG-, IgM-, IgA-Typ),die in bekannter Konzentration einem Negativserum zugesetzt sind (Positivkontrollen) schwarz ausgefüllte Punkte = Titerstufen, bei denen jeweils eine Extinktion um 0.1 erreicht wird

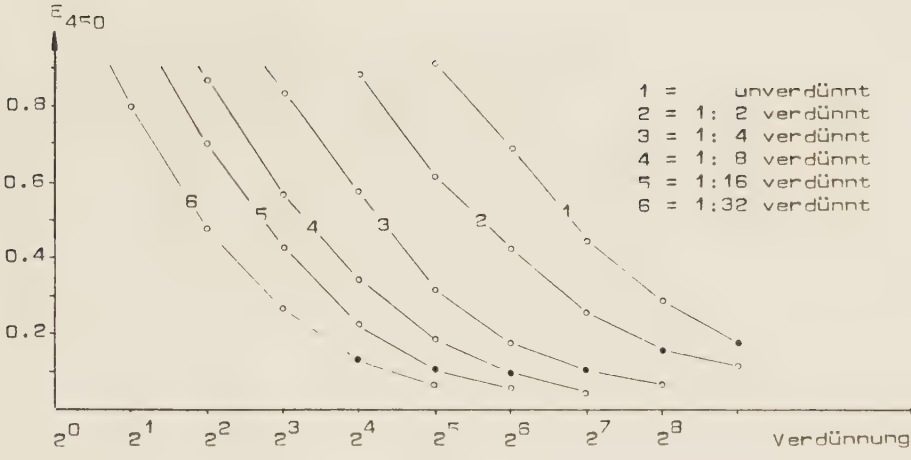


Abb. 3 Anti-HSA-IgM Titerverlauf (Tier Nr. 2255 am 7. Tag nach Gabe von LPS und HSA)
schwarz ausgefüllte Punkte = Titerstufen, bei denen jeweils eine Extinktion um 0.1 erreicht wird

Vereinzelt auftretende Titer bei der Blutentnahme am Tag 0 wurden nach Berechnung der absoluten Werte von den nachfolgenden abgezogen.
Die Ungenauigkeit der so gewonnenen absoluten Antikörperkonzentrationen muß mit max. 50 % angegeben werden. Da die Serumverdünnung mit dem Takatsy-Mikrotitrator eine größere Genauigkeit nicht erreicht, wurde keine Interpolation zwischen zwei Titerstufen durchgeführt, wenn der Wert 0.1 nicht genau bei einer Verdünnungsstufe erreicht wurde, sondern es wurde diejenige Verdünnungsstufe angegeben, die die geringere Differenz zum gewählten Wert von 0.1 aufwies.

2.5. Chirurgische Bursektomie

Die chirurgische Exstirpation der Bursa Fabricii erfolgte am 19. Bebrütungstag. Nach Desinfektion mit 70 % Äthanol wurde mit einer Skalpellklinge ein ca. 2 cm^2 großes Eischalenstück herausgelöst. Durch Drehung des Embryos mittels Pinzetten wurde der Bürzel in eine günstige Fixationslage gebracht. Störende Federn im Kloakenbereich wurden entfernt. Durch einen kleinen Längsschnitt dorsal der Kloake wurde die Bursa stumpf freipräpariert und exstirpiert. Mögliche Bursareste wurden durch Kauterisierung verödet. Anschließend wurden die Wundränder mit Gewebekleber (Histoacryl, Fa. Braun, Melsungen) fixiert; die Chorioallantoismembran zurückgeklappt und das entstandene Eischalenloch mit Parafilm verschlossen. Unverzüglich nach dem Eingriff wurden die Eier weiter bebrütet. Die Schlupfrate der bursektomierten Tiere betrug ca. 20 %.

2.6. Statistische Methoden

Zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY angewendet. Im Regelfall wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}05$ gewählt, andernfalls stehen entsprechende Angaben im Text.

2.7. Versuchsablauf und Darstellungskriterien

Von allen Tieren wurde unmittelbar vor der Immunisierung Blut genommen sowie am 5., 7. und 9. Tag danach. In wöchentlichen Abständen folgten weitere Blutentnahmen bis zum 35. Tag bzw. 91. Tag bei drei Versuchstiergruppen. Alle Proben einer Versuchsgruppe wurden in einem Arbeitsgang untersucht.

n \ Dosis: LPS/kg KG					IgG-Reaktion der Tiere (n)				
5ug	5ug+HSA	50ug+HSA	500ug	500ug+HSA	Anstieg			Abfall	keine
					Anfang	Mitte	Kont.*		Aussage
10						6	1	3	
	8				4		4		
		9			8	1			
			6		1			3	2
				5	5				

Gesamttierzahl: n = 38

* Kontinuierliche

	n	%
Anstieg	30	79
Abfall	6	16
Keine meßbare Beeinflussung erkennbar	2	5

Die oben aufgeführte Tabelle gibt einen Überblick über Zusammenhänge von verabreichter LPS-Dosis und Art der IgG-Reaktion der Tiere. Keine Dosis-Wirkungsbeziehung ist ersichtlich.
Auch die anderen untersuchten Parameter zeigen keine dosisabhängige Reaktion.
Wichtigster Parameter bei den Untersuchungen ist die IgG-Synthese der dysgammaglobulinämischen Tiere. Deshalb wurden die Tiergruppen entsprechend ihres IgG-Verlaufs eingeteilt. Die IgG-positiv reagierenden Tiere wurden nach dem Zeitpunkt ihres Anstiegs unterteilt (Abb. 4).

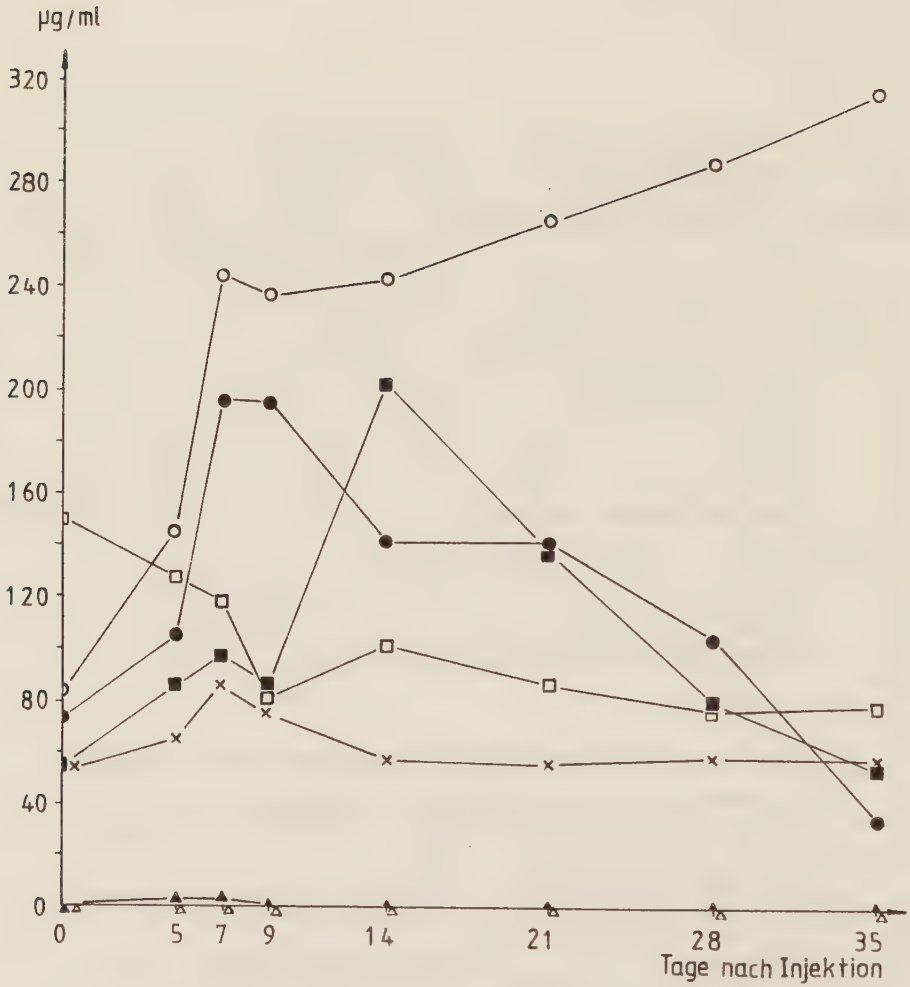


Abb.4 Gruppeneinteilung dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) nach ihrem Serum-IgG-Verlauf

●——●	3.2.1.	IgG-Anstieg zwischen 7. und 9. Tag
■——■	3.2.2.	IgG-Anstieg am 14. Tag
▲——▲	3.2.3.	IgG-Anstieg bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Kon.
△——△	3.2.4.	ohne erkennbare IgG-Antwort
○——○	3.2.5.	mit kontinuierlichem IgG-Anstieg
□——□	3.2.6.	mit fallendem IgG-Verlauf
×——×	3.1.1.	IgG-Verlauf nach Injektion von HSA

3. ERGEBNISSE

Dargestellt werden Verlaufskurven der Serum-Ig-Konzentrationen (IgG, IgM, IgA; Mittelwerte $\bar{x}$) sowie der Anti-HSA-Titer, ausgedrückt in Elisaeinheiten/ml. Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Alter und Anzahl der Tiere können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.1. Serumimmunglobulin- und Antikörperkonzentrationen nach Injektion von HSA

3.1.1. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate)

siehe Tab. 1A und 1B

3.1.1.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 5)

Geringfügigen Anstiegen der IgG-Konzentrationen bis zum 7. Tag folgt ein Absinken auf den Ausgangswert (siehe Kurve x—x Abb. 4).
Die IgM-Konzentrationen steigen bis zum 9. Tag, fallen darauf bis zum 21. Tag und steigen erneut bis zum 35. Tag.
Von kleinen Schwankungen abgesehen verlaufen die IgA-Werte unbeeinflußt.

3.1.1.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 6)

IgG-Antikörper sind nicht nachweisbar.
IgM- und IgA-Antikörperkonzentrationen steigen bis zum 7. Tag (wobei die IgM-Antikörperspiegel einen 8-fach höheren Wert erzielen) und fallen in der Folgezeit wieder.

3.1.2. Kontrollhühner (älter als drei Monate)

siehe Tab. 2A und 2B

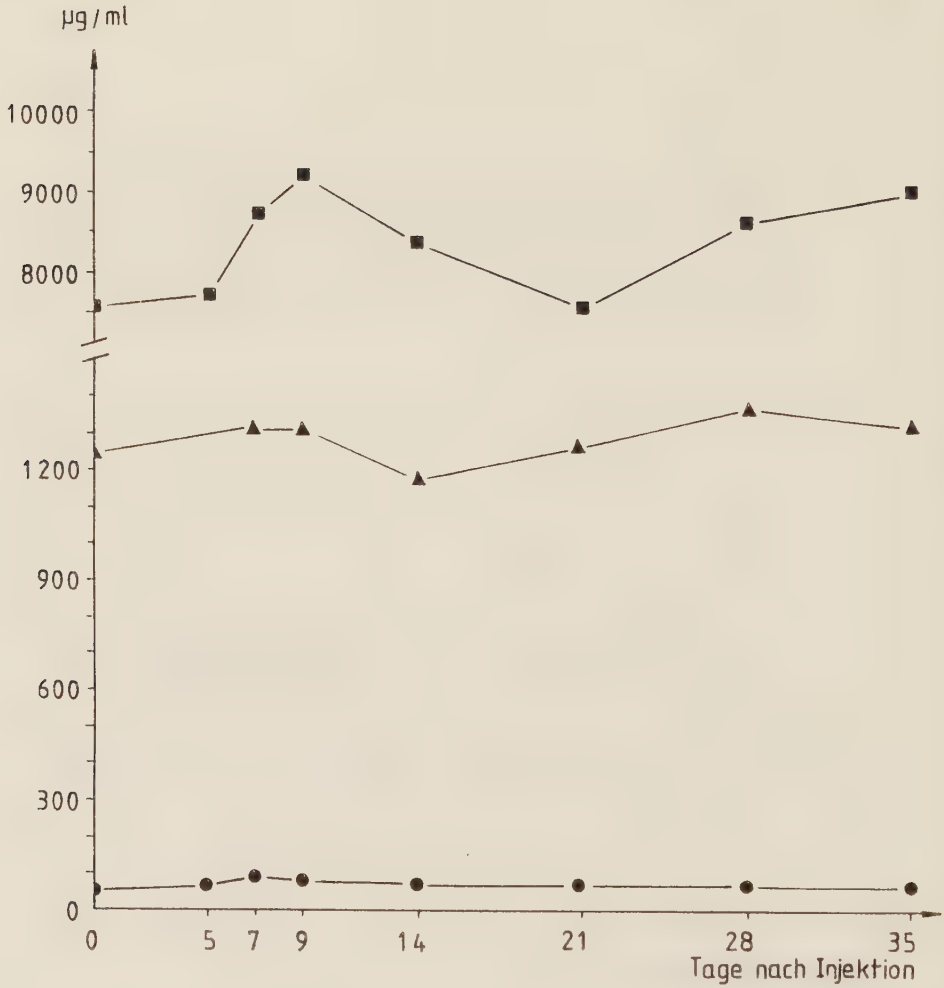


Abb.5 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) nach Gabe von HSA

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab. 1A

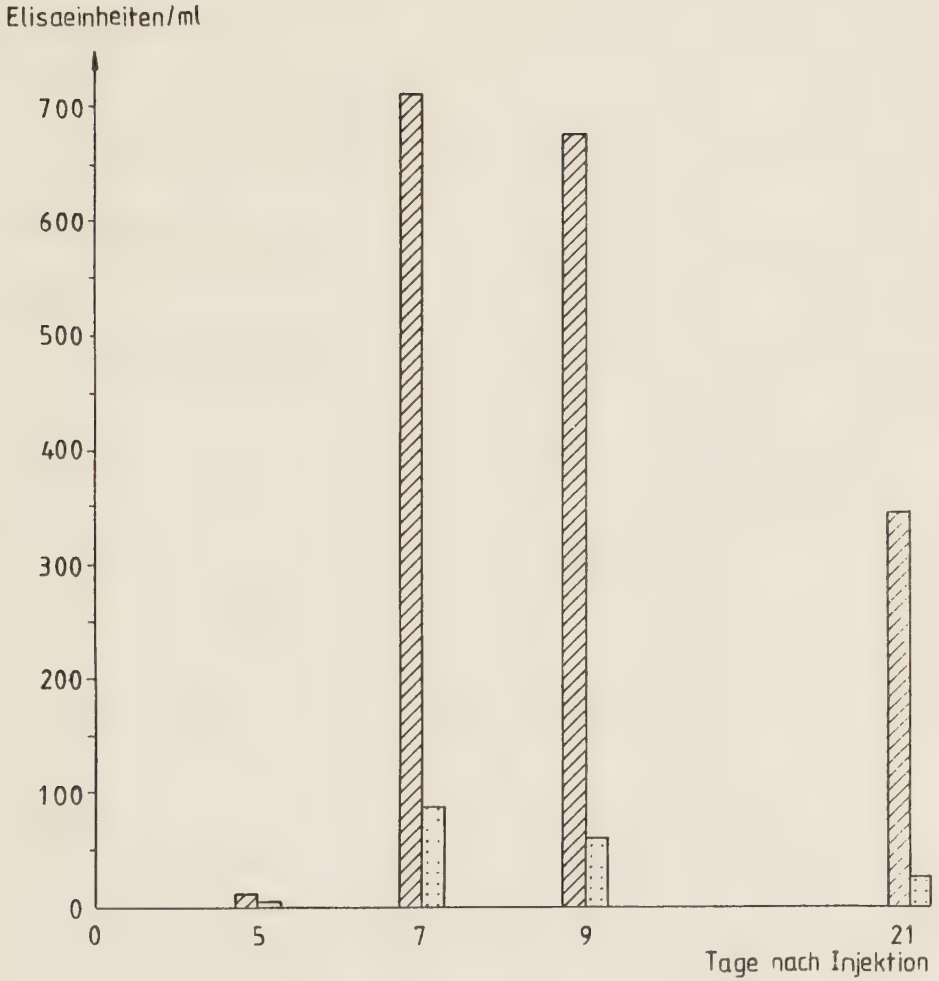


Abb.6 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischen Hühner (älter als 3 Monate) nach Gabe von HSA

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

n und s siehe Tab. 1B

3.1.2.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 7)

Die IgG-Konzentrationen steigen zwischen 5. und 7. Tag; nach Abfall bis zum 14. Tag verlaufen sie konstant.
Nach Anstieg bis zum 7. Tag fallen die IgM-Spiegel anschließend unter ihren Ausgangswert und bleiben ab dem 14. Tag konstant.
Nach geringen Abnahmen am 7. und 9. Tag schwanken nachfolgend die IgA-Konzentrationen leicht um ihren Ausgangswert.

3.1.2.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 8)

Am 9. bzw. 7. Tag erreichen die IgG- bzw. IgM-Antikörperkonzentrationen ihre Höchstwerte. Die IgM-Antikörperkonzentrationen erlangen nicht so hohe Spiegel wie bei den dysgammaglobulinämischen Tieren.
Die IgA-Antikörperkonzentrationen steigen bis zum 7. Tag, erreichen ebenfalls nicht das Niveau der dysgammaglobulinämischen Tiere.

3.2. Verlauf der Serumimmunglobulin- und Antikörperkonzentrationen nach Injektion von LPS bzw. kombinierter Verabreichung von LPS/HSA

3.2.1. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort zwischen 7. und 9. Tag
Behandlung der Tiere siehe Tab. 3A und 3B

3.2.1.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 9)

Vom Versuchsbeginn bis zum 7. Tag wird ein Anstieg der Serum-IgG-Konzentrationen von 186 Prozent beobachtet ($p = 0,25$). Bei den Einzeltieren schwanken die Zunahmen zwischen 88 und 1550 Prozent. (Als Absolutwerte ausgedrückt: von 449 µg/ml

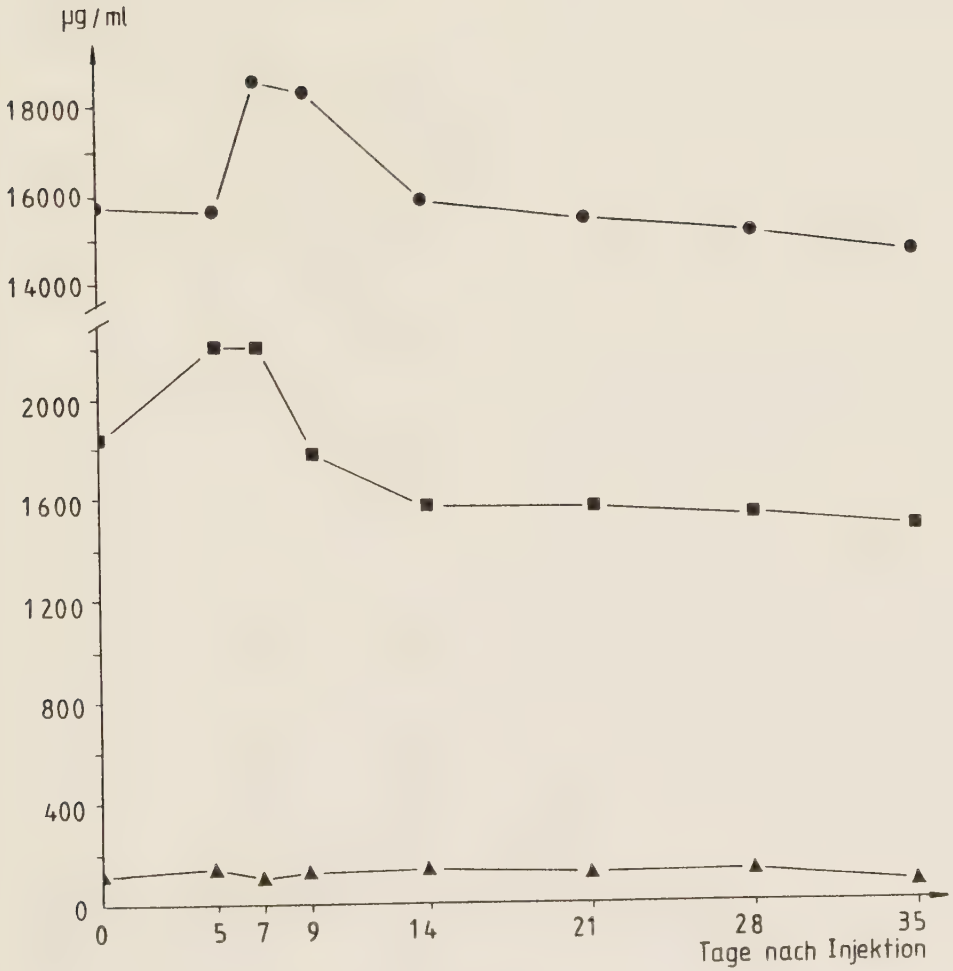


Abb.7 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) von Kontrollhühnern (älter als 3 Monate) nach Gabe von HSA

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 2A

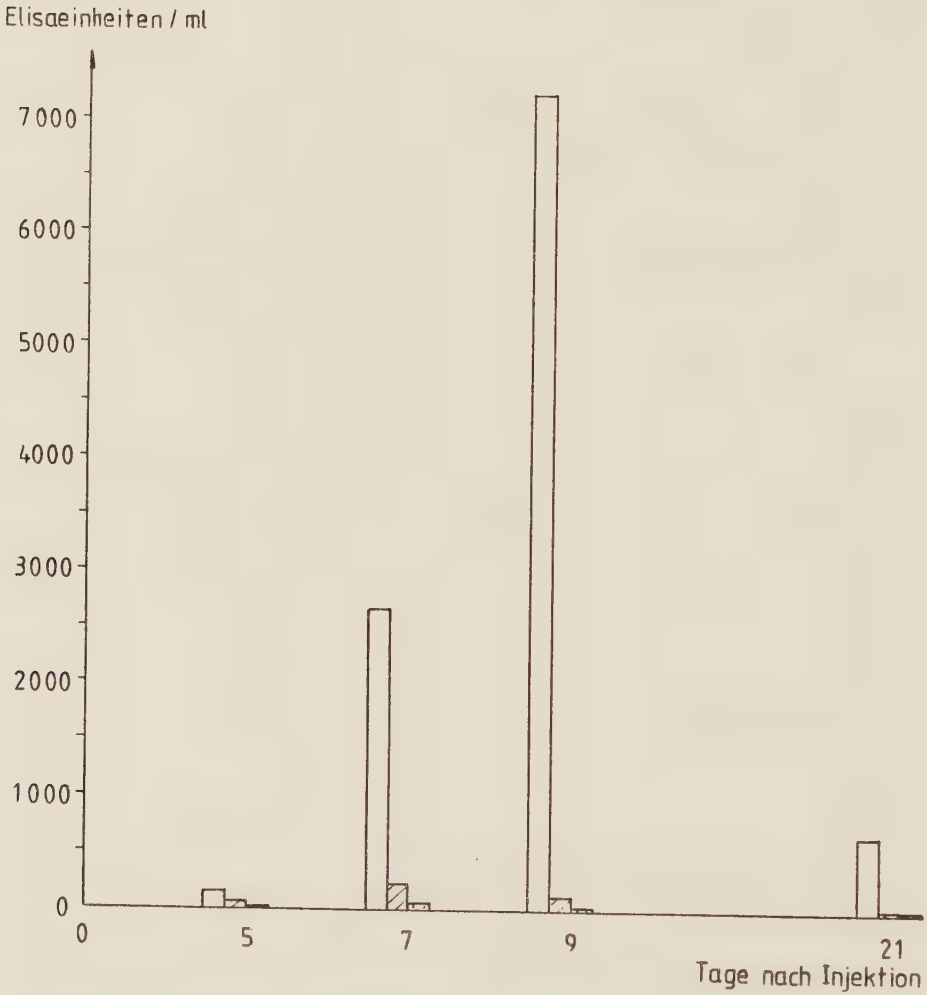


Abb.8 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) von Kontroll-hühnern (älter als 3 Monate) nach Gabe von HSA

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

n und s siehe Tab. 2B

auf 844 µg/ml bzw. von 8 µg auf 132 µg/ml.) Nach Ausbildung eines Plateaus am 7. und 9. Tag fallen die IgG-Spiegel wieder, bleiben zwischen dem 14. und 21. Tag konstant und sinken anschließend weiter (siehe Kurve ●—● Abb. 4).
Vom Versuchsbeginn bis zum 5. Tag steigen die IgM-Konzentrationen (nicht signifikant). Nach Abfall am 7. Tag erreichen die IgM-Werte einen 2. Peak am 14. Tag und sinken in der Folgezeit rasch auf ihre Ausgangswerte zurück.
Die IgA-Konzentrationen steigen geringfügig bis zum 9. Tag und nach langsamem Abfall ab dem 14. Tag unterschreiten sie ihren Ausgangswert am 35. Tag.

3.2.1.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 10)

Mit einer Ausnahme bilden die HSA-injizierten Tiere IgG-Antikörper. Entsprechend dem Verlauf der Serum-IgG-Konzentrationen dieser Gruppe erreichen die Tiere einen Peak am 7. und 9. Tag und fallen von diesem Zeitpunkt an wieder. Die Einzeltierverläufe weisen große Unterschiede in der Titerkonzentration auf. Bei einem Tier ist erst am 21. Tag eine Reaktion nachweisbar, die bis zum 35. Tag zunimmt.
Die IgM-Titer erreichen bei allen Tieren am 7. bzw. 9. Tag ihren höchsten Anstieg und liegen im Mittelwert deutlich über dem der IgG-Titer. Nach raschem Abfall tritt am 21. Tag ein erneuter Peak (bedingt durch ein Tier) mit nachfolgendem Abfall auf.
Ähnlich dem IgM-Titer-Verlauf steigen die IgA-Titer am 7. (und 21.) Tag nach Injektion.
Untersuchungen zweier Tiere über den 35. Tag hinaus zeigen ein anhaltendes Niveau aller drei Antikörper-Isotypen.

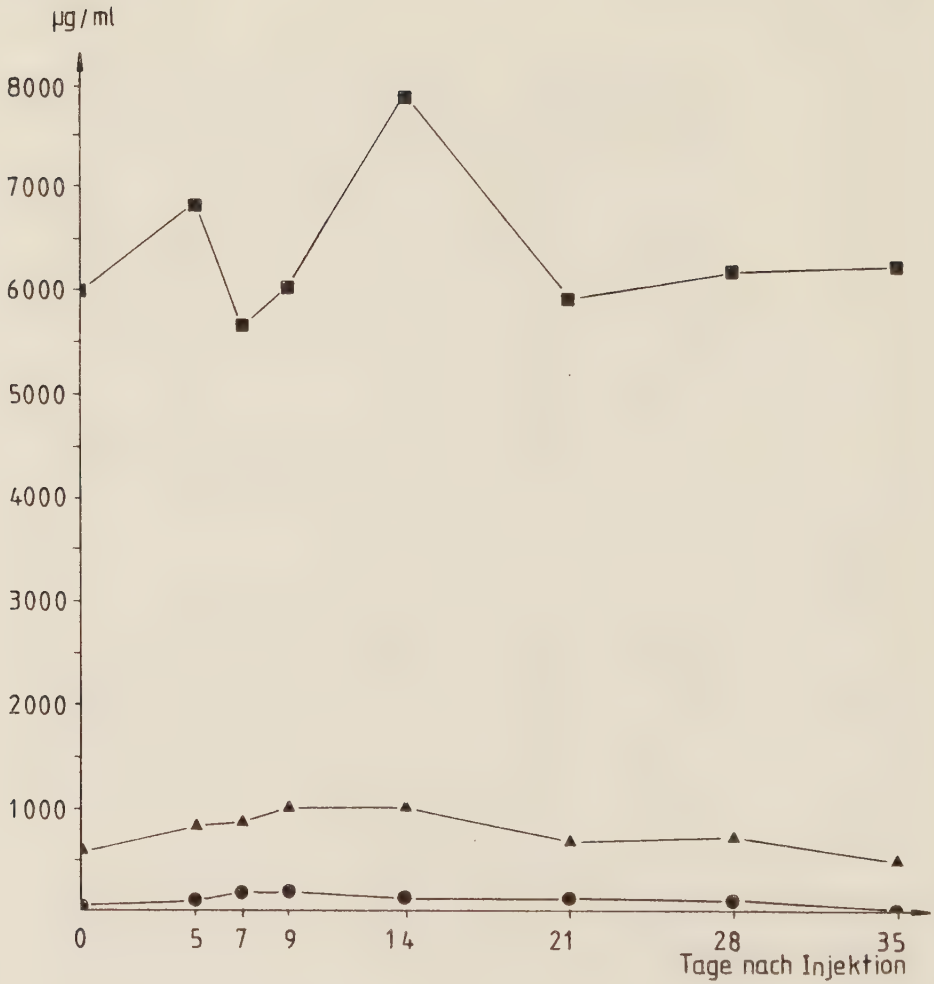


Abb.9 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort zwischen 7. und 9. Tag nach Gabe von LPS

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab 3A

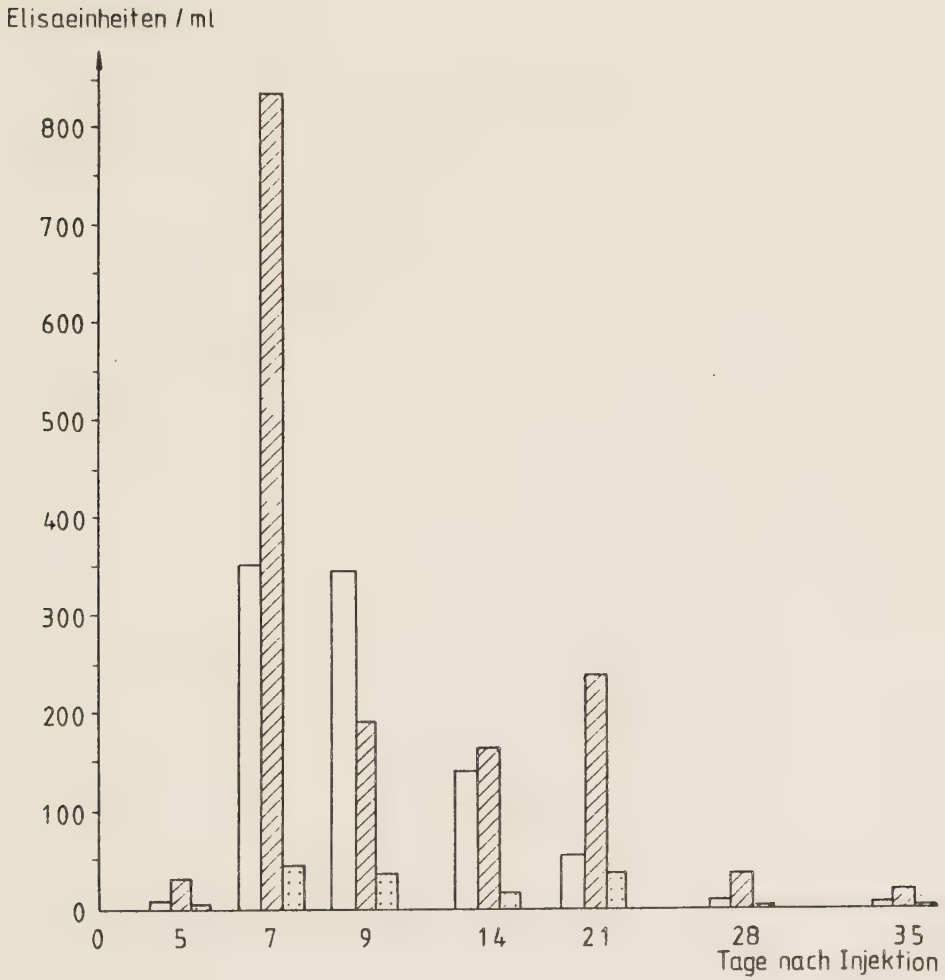


Abb.10 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort zwischen 7. und 9. Tag nach Gabe von LPS

IgG-Titer IgM-Titer IgA-titer

n und s siehe Tab. 3B

3.2.2. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort am 14. Tag
Behandlung der Tiere siehe Tab. 4A

3.2.2.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 11)

Ausschließlich Tiere, die nur mit LPS stimuliert wurden, zeigen diesen Serum-IgG-Konzentrationsverlauf. Nach einem 1. geringen Ansteigen am 7. Tag und anschließendem Abfall der Konzentrationen, folgt am 14. Tag ein 2. Peak, der eine nicht signifikante Steigerung von 274 Prozent gegenüber der Ausgangskonzentration darstellt. In der Folgezeit nehmen die Serum-IgG-Spiegel wieder kontinuierlich ab und bei einem Tier liegt die Endkonzentration unter der Ausgangskonzentration (siehe Kurve ■—■ Abb. 4).
Nach zweimaligem Anstieg mit jeweils darauffolgendem Abfall erreichen die IgM-Konzentrationen ihre höchsten Werte am 21. Tag und sinken anschließend wieder auf ihre Ausgangswerte ab.
Die IgA-Spiegel steigen bis zum 21. Tag (nicht signifikant) und fallen in der Folgezeit wieder auf ihre Ausgangswerte.

3.2.3. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen
Behandlung der Tiere siehe Tab. 5A und 5B

3.2.3.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 12)

Tiere mit nicht meßbaren IgG-Ausgangskonzentrationen zeigen nach Behandlung mit LPS und HSA eine IgG-Antwort mit einem Peak am 5. bzw. 7. Tag nach der Behandlung, mit anschließendem Abfall.
Bei 5/9 Tieren liegen die IgG-Werte am 35. Tag

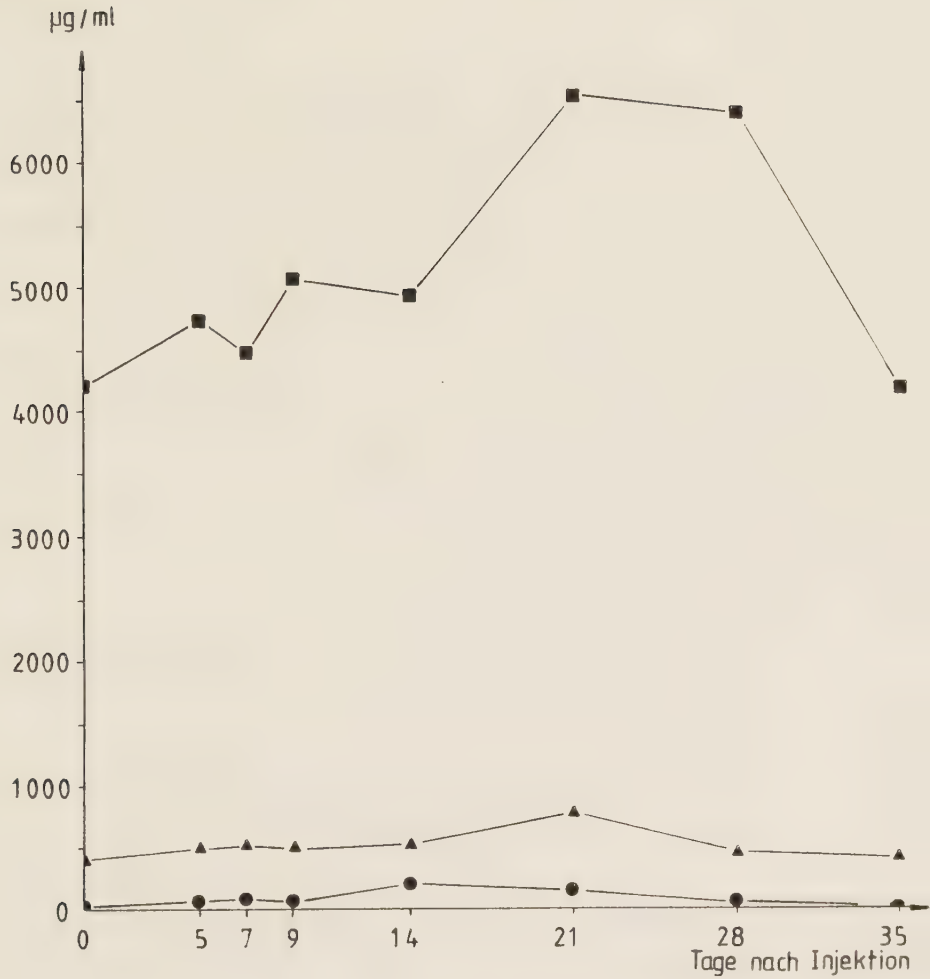


Abb.11 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort am 14. Tag nach Gabe von LPS

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 4A

noch höher als zu Beginn der Behandlung. Die auftretenden IgG-Werte sind allerdings sehr gering und liegen bei höchstens 10 µg/ml. Bei zwei Tieren, die bis zum 63. bzw. 91. Tag beobachtet wurden, sinken die Endkonzentrationen nicht auf ihre Anfangswerte (siehe Kurve ▲—▲ Abb. 4).
Im Mittel ist nach einem anfänglichen Absinken der IgM-Konzentrationen ein Ansteigen bis zum 21. Tag (Höchstwert) zu beobachten, dem ein erneuter Abfall und Anstieg folgt. Die IgM-Werte dieser Gruppe liegen sehr hoch, wobei erhebliche individuelle Unterschiede vorliegen.
Die IgA-Gehalte verändern sich nur geringfügig.

3.2.3.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 13)

Innerhalb dieser Gruppe bilden nur zwei Tiere sehr geringe Mengen IgG-Antikörper, die nach ihrem Auftreten am 5. Tag rasch wieder verschwinden.
In dieser Gruppe werden die höchsten IgM-Titer aller behandelten Versuchstiere gebildet. (Ein Tier weist eine Höchstkonzentration von 32000 Elisaeinheiten/ml auf; zum Zeitpunkt des Peaks stieg bei diesem Tier die Serum-IgM-Konzentration von 29000 auf 37000 µg/ml.) Zeigen sie bis zum 7. Tag einen ähnlichen Verlauf wie die Gruppe "dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit IgG-Antwort zwischen 7. und 9. Tag" (3.2.1), so erreichen sie hier ihren Gipfel erst am 9. Tag. Im weiteren Verlauf fallen die IgM-Antikörpertiter und sind bei zwei Tieren bis zum Versuchsende am 63. bzw. 91. Tag noch nachweisbar.
Nach Anstieg bis zum 9. Tag fallen die IgA-Antikörpertiter wieder.

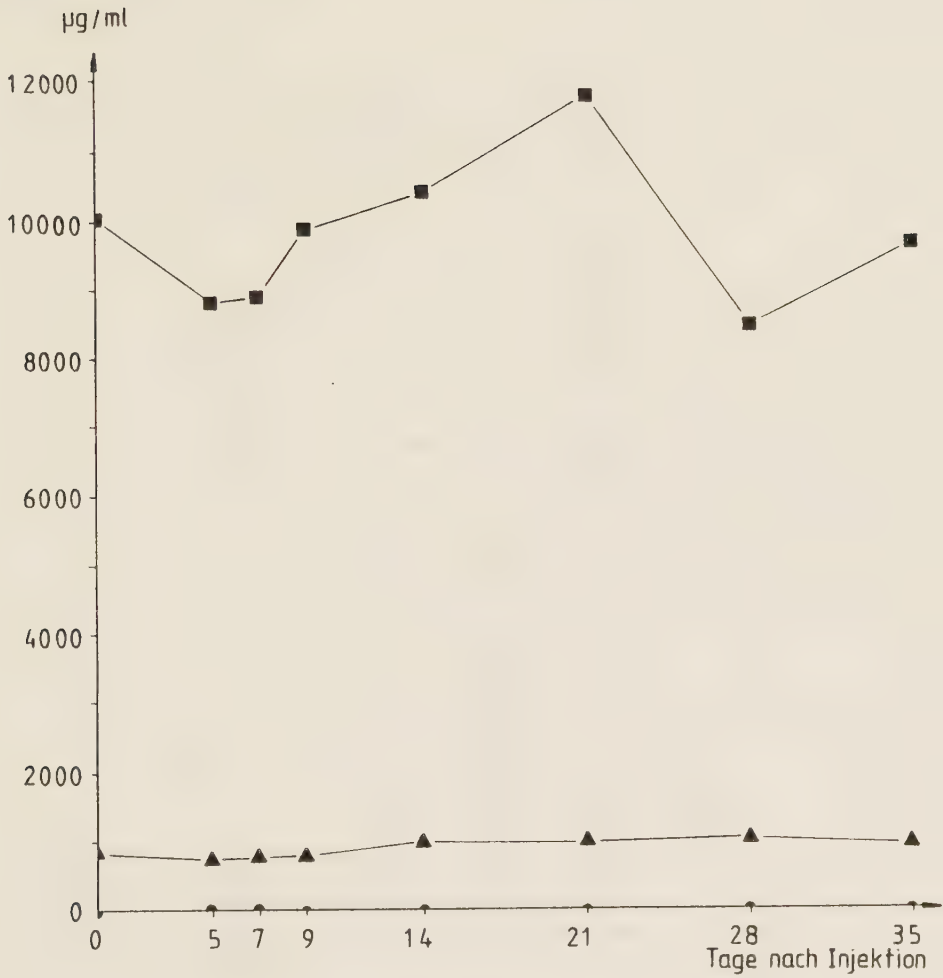


Abb.12 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulimämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS und HSA

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab 5A

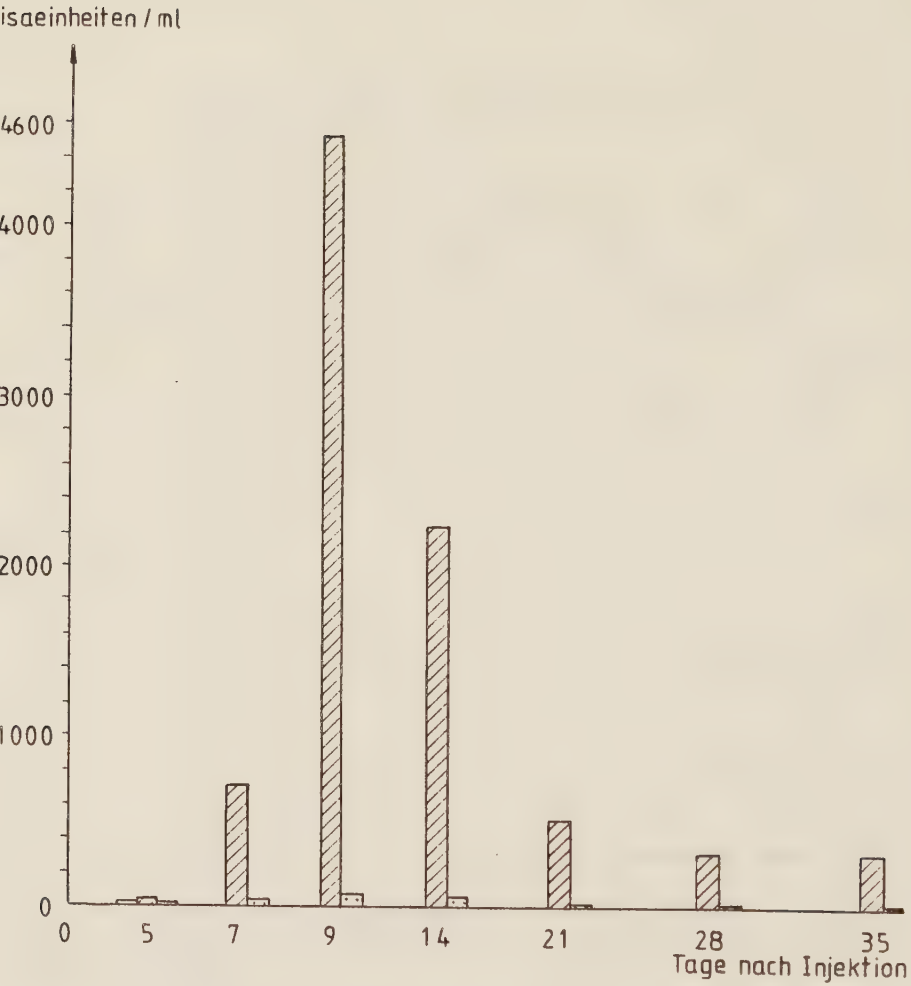


Abb.13 Anti.HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS und HSA

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

n und s siehe Tab. 5B

3.2.4. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) ohne erkennbare IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen
Behandlung der Tiere siehe Tab. 6A

3.2.4.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 14)

Im Gegensatz zu der vorher beschriebenen Gruppe (3.2.3.) wurde hier nur mit LPS behandelt; im Serum-IgG-Verlauf treten keine meßbaren Reaktionen auf.
Das Mittel der IgM-Anfangskonzentrationen liegt ebenfalls über dem Durchschnitt (nicht signifikant). Nach geringfügigem Anstieg zeigen die IgM-Werte einen schwankenden Verlauf.
Nach leichtem Anstieg bis zum 5. und 7. Tag sinken die IgA-Konzentrationen anschließend mäßig ab und steigen bis zum 35. Tag wieder etwas an.

3.2.5. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit kontinuierlichem IgG-Anstieg
Behandlung der Tiere siehe Tab. 7A und 7B

3.2.5.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 15)

Diese Gruppe wurde (mit einer Ausnahme) mit LPS/HSA behandelt. Ähnlich dem Anfangsverlauf der Gruppe "dysgammaglobulinämische Hühner mit IgG-Antwort zwischen 7. und 9. Tag" (3.2.1.) steigen die IgG-Konzentrationen bis zum 7. Tag; fallen in der Folgezeit jedoch nicht ab, sondern erhöhen sich kontinuierlich (siehe Kurve o—o Abb. 4). Bei zwei Tieren am 91. Tag gemessene Werte zeigen eine weitere Zunahme (siehe Tab. 7A).
Bis zum 7. Tag steigen die IgM-Konzentrationen (nicht signifikant). Nach Abfall zwischen dem 7. und 14. Tag führt ein erneuter Anstieg zum höch-

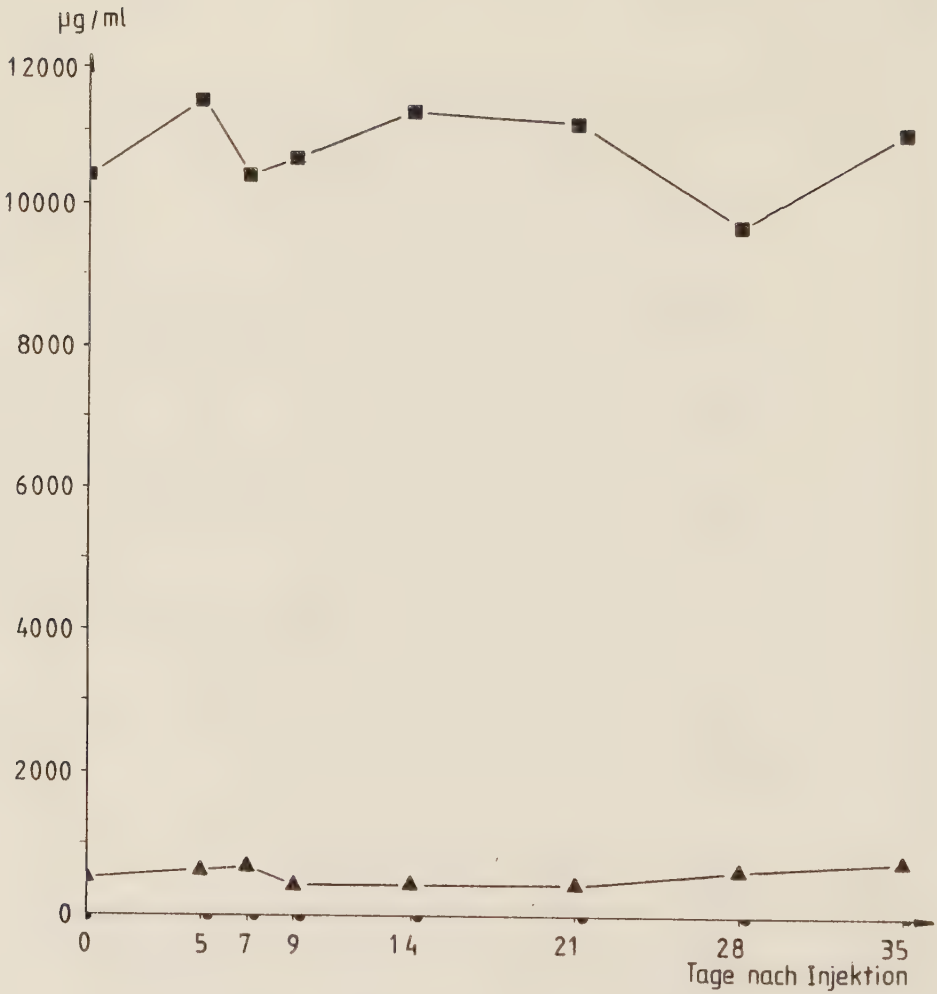


Abb.14 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) ohne erkennbare IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 6A

sten IgM-Spiegel am 28. Tag, dem ein weiterer Abfall folgt.
Im IgA-Verlauf zeigen sich keine signifikanten Schwankungen.

3.2.5.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 16)

Die Anti-HSA-spezifischen Antikörper-Titer verlaufen ähnlich den Titern der Gruppe, die ihren IgG-Anstieg zwischen dem 7. und 9. Tag hat (3.2.1.), nur weisen sie im Mittel viel geringere Konzentrationen auf. Auch bei dieser Gruppe weisen praktisch alle Tiere (mit einer Ausnahme) Anti-HSA-Antikörper der IgG-Klasse auf. Ihr Gipfel wird am 7. Tag erreicht; in der Folgezeit fallen sie stufenweise ab und sind in geringen Konzentrationen noch bis zum Versuchsende vorhanden.
Der Anti-IgM-Peak (9. Tag) erreicht die doppelte Konzentration des Anti-IgG-Peaks (7. Tag).
Sowohl Anti-IgM- als auch Anti-IgA-Antikörper-Titer fallen nach dem 9. Tag, sind aber ebenfalls noch am 91. Tag nachweisbar (siehe Tab. 7B).

3.2.6. Dysgammaglobulinämische Hühner (älter als drei Monate) mit fallendem IgG-Verlauf
Behandlung der Tiere siehe Tab. 8A

3.2.6.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 17)

Im Gefolge der LPS-Injektion sinken die IgG-Spiegel konstant bis zum 9. Tag. Nach geringem Anstieg am 14. Tag fallen die IgG-Konzentrationen weiter ab und sind am 35. Tag auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken (siehe Kurve ■—■ Abb. 4).
Die IgM-Spiegel steigen vom 5. bis zum 35. Tag.

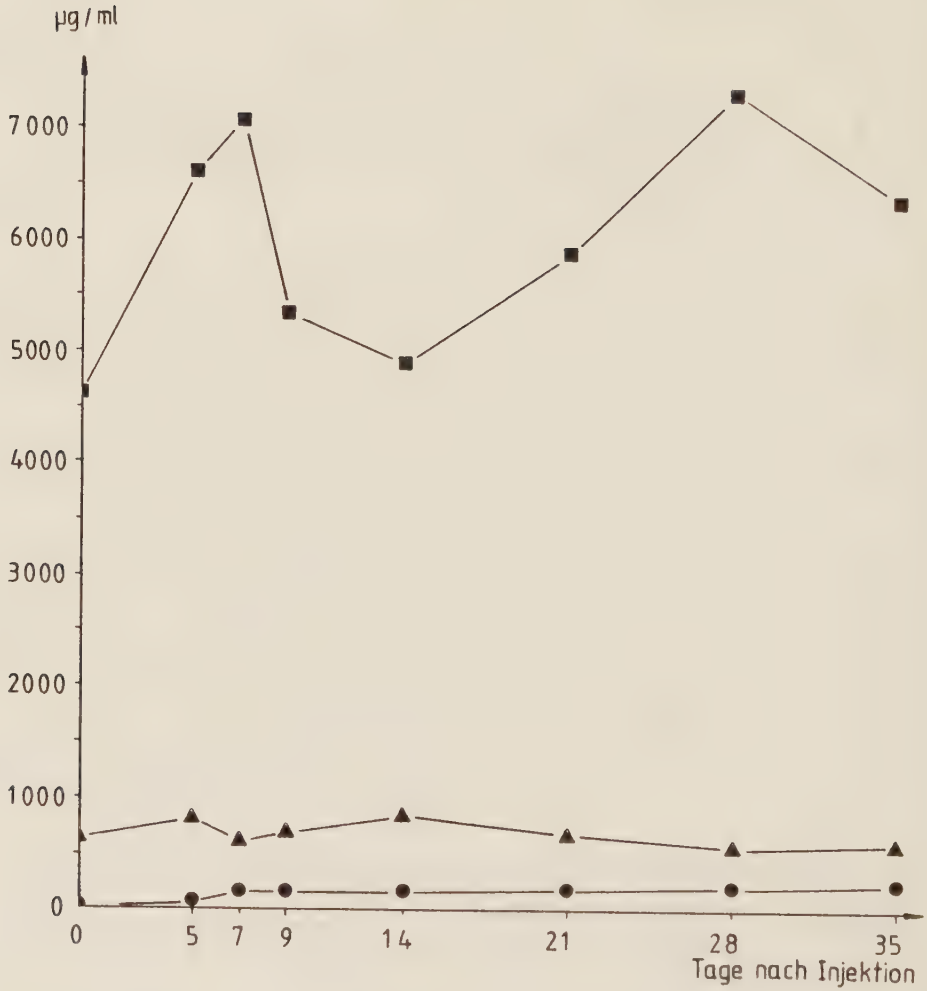


Abb.15 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit kontinuierlichem IgG-Anstieg nach Gabe von LPS und HSA

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab. 7A

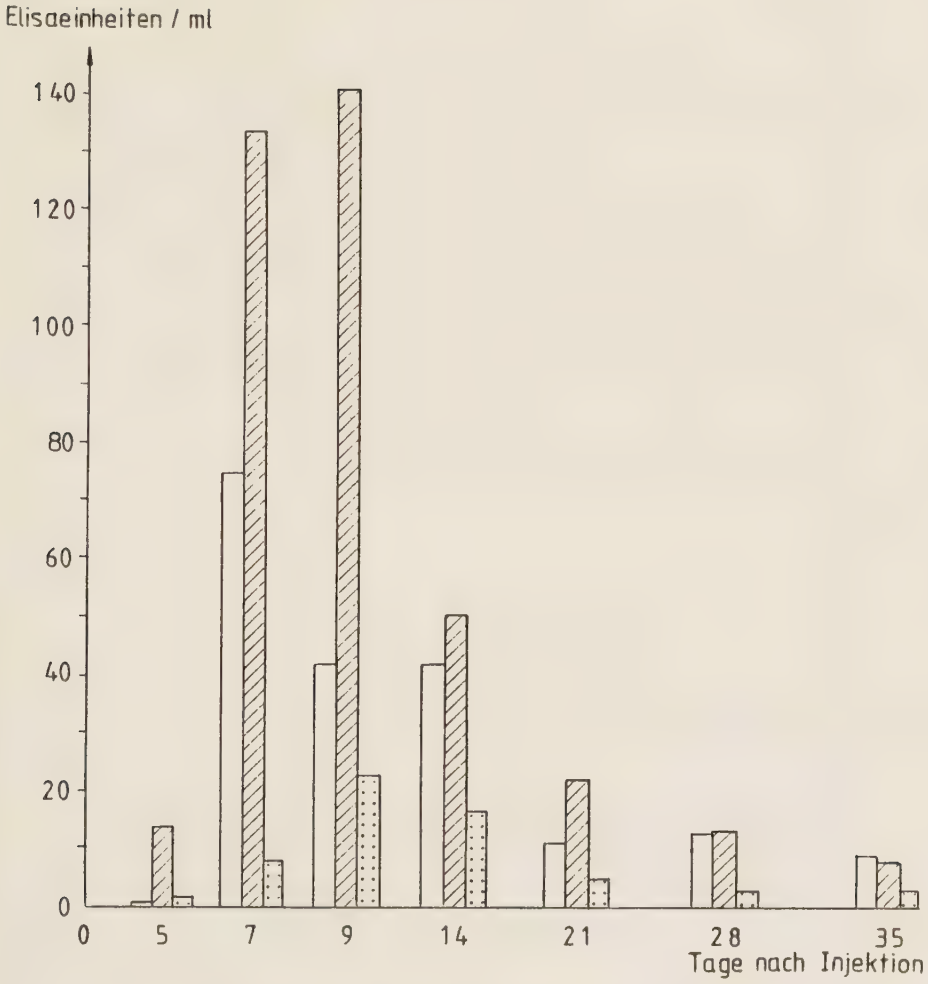


Abb.16 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit kontinuierlichem IgG-Anstieg nach Gabe von LPS und HSA

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

n und s siehe Tab. 7B

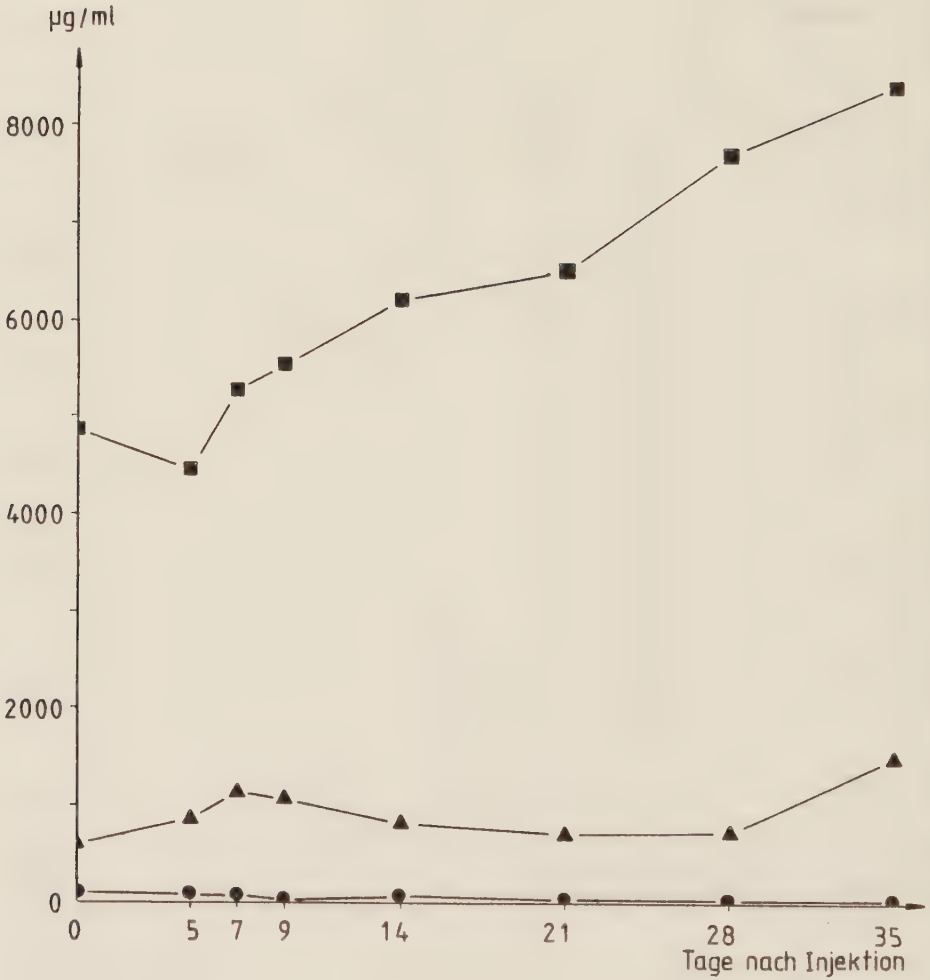


Abb.17 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit fallendem IgG-Verlauf nach Gabe von LPS

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 8A

Die IgA-Werte weisen einen nicht signifikant schwankenden Verlauf auf und liegen etwas höher als bei den anderen Gruppen.

3.3. Verlauf der Serumimmunglobulin- und Antikörperkonzentrationen bei behandelten und unbehandelten chirurgisch bursektomierten Hühnern, jungen UM-B19 Hühnern, jungen Kontrollhühnern und Levamisol-behandelten dysgammaglobulinämischen Hühnern nach vorausgegangener LPS- bzw. LPS/HSA-Verabreichung

3.3.1. Chirurgisch bursektomierte Hühner (vier Wochen alt), unbehandelt
siehe Tab. 9A

3.3.1.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 18)

In dieser Gruppe ist zwischen der 4. und 8. Lebenswoche ein Rückgang der IgG-Konzentrationen um 85 Prozent zu beobachten, der signifikant ist (von 105 µg/ml auf 16 µg/ml).
Die IgM-Werte steigen bis zur 6. Lebenswoche, nach gleichbleibenden Konzentrationen bis zur 7. Lebenswoche fallen sie in der Folgezeit rasch unter ihre Ausgangswerte.
IgA-Konzentrationen sind nur bis zur 6. Lebenswoche meßbar.

3.3.2. Chirurgisch bursektomierte Hühner (acht Wochen alt), unbehandelt
siehe Tab. 10A

3.3.2.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 19)

Der bei den vier Wochen alten bursektomierten Hühnern zeitlich erkennbare Abfall der Ig-Spiegel

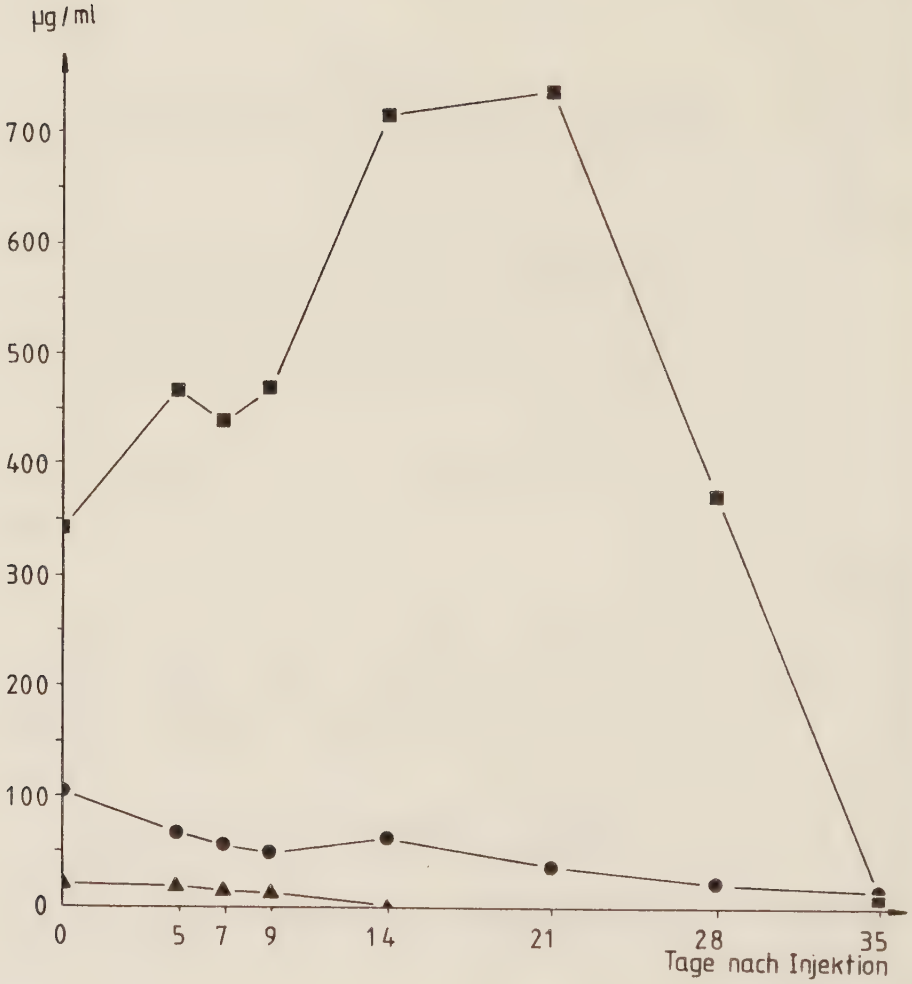


Abb.18 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (4 Wochen alt),unbehandelt

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 9A

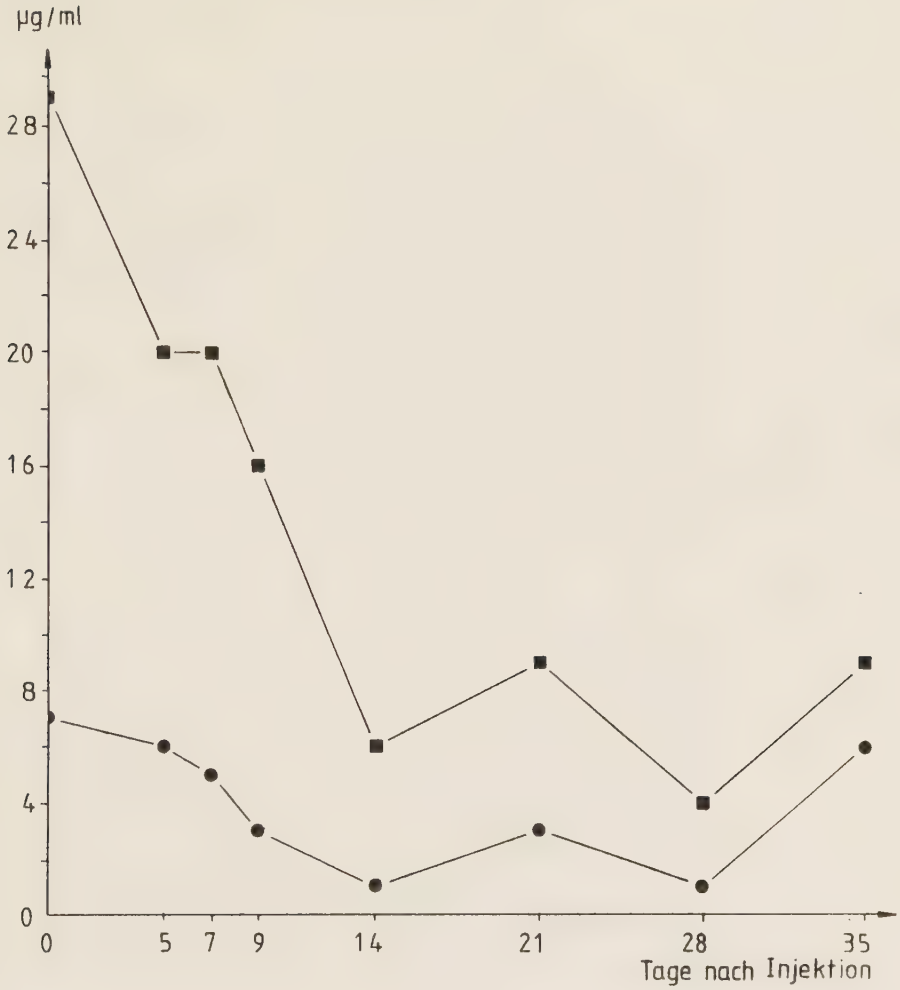


Abb.19 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (8 Wochen alt), unbehandelt

IgG: ●——● IgM: ■——■

n und s siehe Tab. 10A

(siehe Abb. 18) setzt sich bei den acht Wochen alten Tieren fort.
Die Konzentrationen für IgG wie auch für IgM fallen bis zur 6. Lebenswoche und beschreiben nachfolgend parallele Verläufe mit geringen Konzentrationsunterschieden, die um die niedrigen Werte schwanken.
Meßbare IgA-Konzentrationen werden nicht beobachtet.

3.3.3. Chirurgisch bursektomierte Hühner (vier Wochen alt) nach Behandlung mit LPS bzw. LPS/HSA
Behandlung der Tiere siehe Tab. 11A

3.3.3.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 20)

Signifikant nehmen die IgG-Gehalte bis zur 7. Lebenswoche gegenüber ihren Ausgangswerten ab und sind nachfolgend nicht mehr nachweisbar.
Ein ähnlicher, nicht signifikanter Abfall zum Ausgangswert ist bei den IgM-Konzentrationen zu beobachten, die ab dem 14. Tag nach Behandlung um diesen niedrigen Wert schwanken.
Geringste Mengen an IgA weisen nur zwei Tiere auf, die ab dem 14. Tag unterhalb des Meßbereichs liegen.

3.3.3.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer

Keine Anti-HSA-spezifischen Antikörper werden beobachtet.

3.3.4. Chirurgisch bursektomierte Hühner (acht Wochen alt) nach Behandlung mit LPS bzw. LPS/HSA
Behandlung der Tiere siehe Tab. 12A

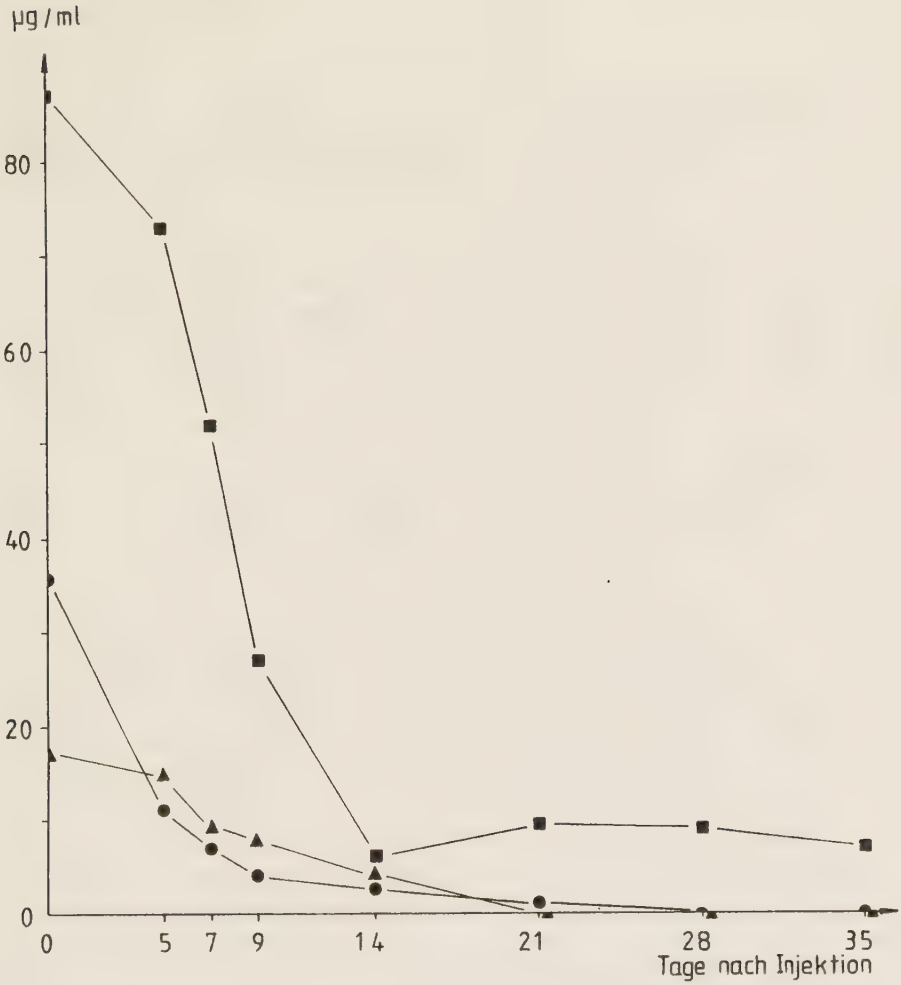


Abb.20 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (4 Wochen alt) nach Gabe von LPS bzw. LPS und HSA

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 11A

3.3.4.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 21)

Die IgG-Konzentrationen fallen in gleicher Weise wie bei den unbehandelten bursektomierten Tieren (siehe Abb. 19).
Nach Absinken der IgM-Werte bis zum 5. Tag steigen sie anschließend bis zum 7. Tag (wobei sie aber das Ausgangsniveau nicht erreichen) und fallen in der Folgezeit wie die unbehandelten bursektomierten Kontrolltiere.
Es werden keine IgA-Konzentrationen nachgewiesen.

3.3.4.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer

Keine Anti-HSA-Antikörper nachweisbar.

3.3.5. Junge UM-B19 Hühner (vier Wochen alt) nach Behandlung mit LPS
Es sollte gezeigt werden, ob in diesem Alter durch starke Stimulierung ein vermehrtes Auftreten der Dysgammaglobulinämie erreicht werden kann.
Entsprechend den IgG-Verläufen wurde unterteilt in

3.3.5.1. a) Hühner mit fallenden IgG-Konzentrationen
(7/11 Tiere zeigen diesen Verlauf)
Behandlung der Tiere siehe Tab. 13A

3.3.5.1.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 22)

Bei dieser Gruppe fallen die IgG-Werte vom Tag 0 bis zum 35. Tag um 90 Prozent und umgekehrt steigen die IgM-Spiegel vom Ausgangswert bis zum 28. Tag signifikant um 382 Prozent, ehe sie am 35. Tag abfallen.
Nach geringem Abfall bis zum 5. Tag steigen die IgA-Konzentrationen bis zum 28. Tag und fallen anschließend wieder leicht ab.

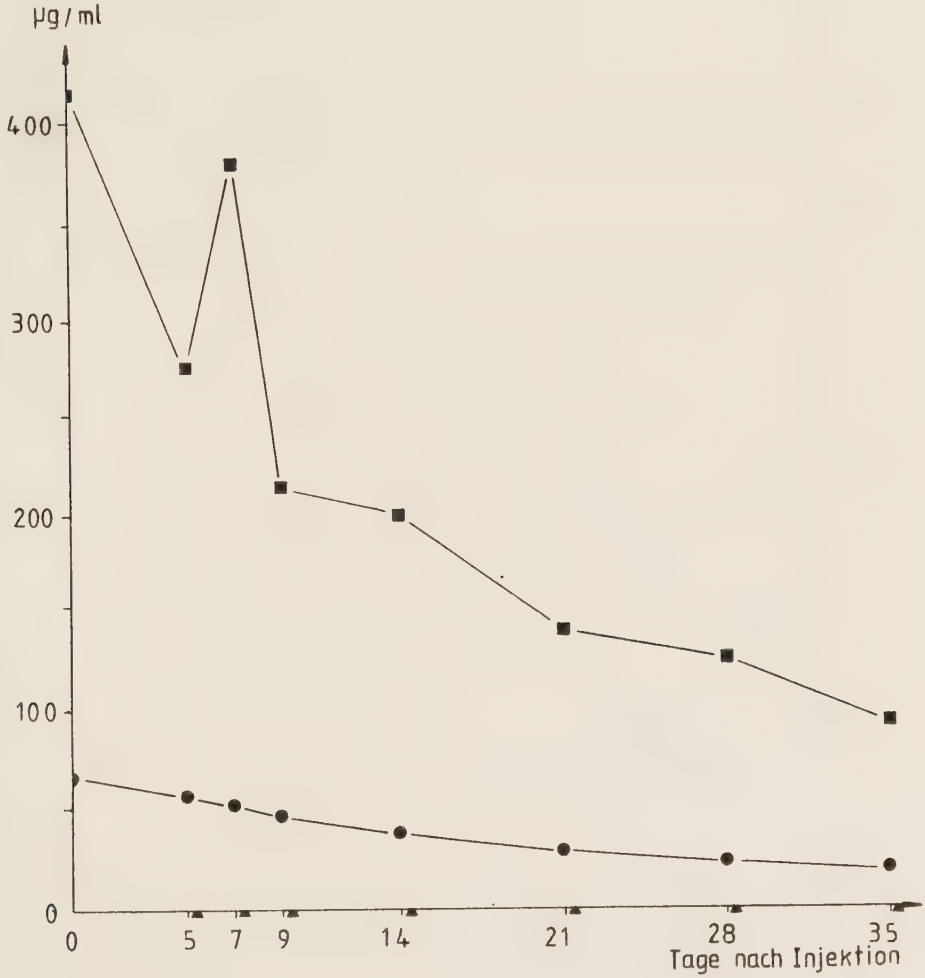


Abb.21 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) chirurgisch bursektomierter Hühner (8 Wochen alt) nach Gabe von LPS bzw. LPS und HSA

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab. 12A

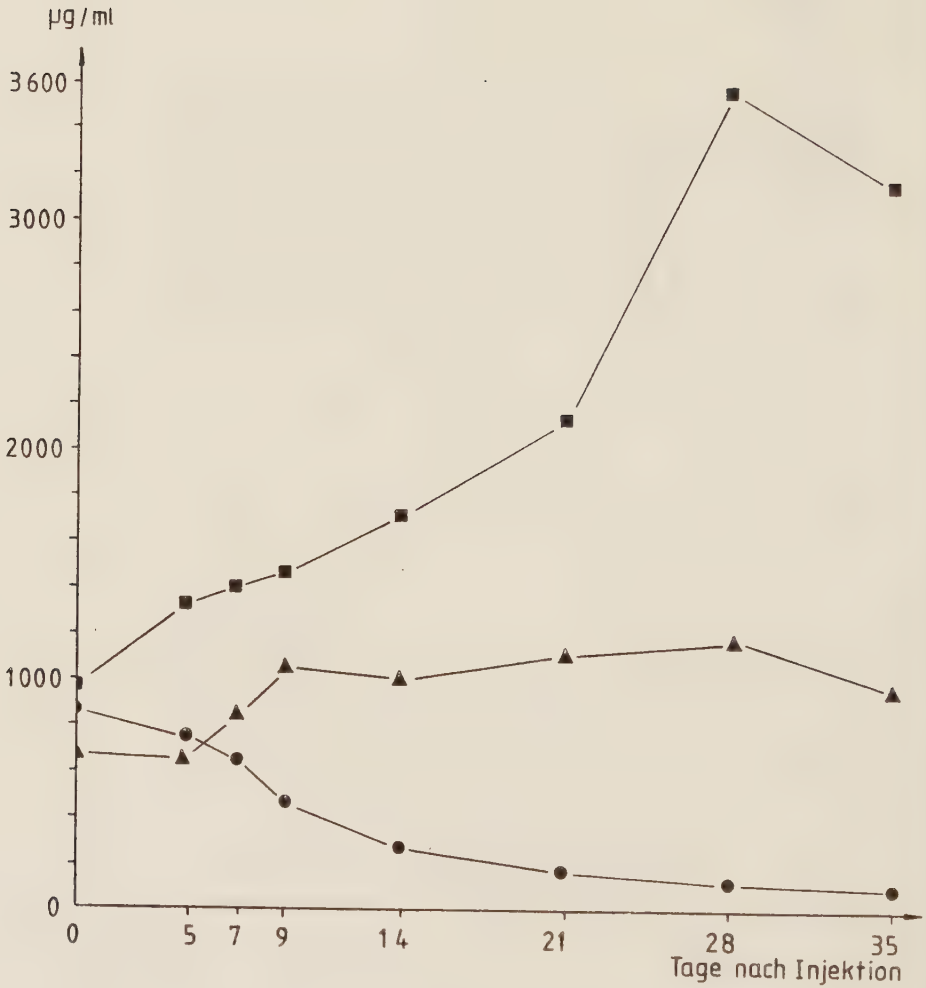


Abb.22 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) junger UM-B19 Hühner (4 Wochen alt) mit fallenden IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab 13A

Im wesentlichen handelt es sich um den gleichen Verlauf wie bei unbehandelten dysgammaglobulinämischen Tieren in diesem Lebensalter (56).

3.3.5.2. b) Hühner ohne erkennbare IgG-Synthese bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen
Behandlung der Tiere siehe Tab. 14A

3.3.5.2.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 23)

Bei dieser Gruppe (2/11 Tieren) konnten keine meßbaren IgG-Reaktionen festgestellt werden. Die erhöhten IgM-Anfangskonzentrationen steigen ebenfalls entsprechend dem Altersverlauf dysgammaglobulinämischer Küken (56).
Nach Steigen bis zum 9. Tag, erneutem Abfall und Steigen bis zum 21. Tag fallen die IgA-Werte in der Folgezeit.

3.3.5.3. c) Hühner mit steigenden IgG-Konzentrationen (2/11 Tiere zeigen diesen Verlauf)
Behandlung der Tiere siehe Tab. 15A

3.3.5.3.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 24)

Die IgG-Spiegel dieser Tiere steigen bis zum 35. Tag um 590 Prozent zum Ausgangswert an. Die IgM-Werte zeigen einen umgekehrten Verlauf wie die Gruppe mit fallender IgG-Antwort (siehe Abb. 22). Nach LPS-Injektion fallen sie bis zum 9. Tag und steigen bis zum 21. Tag wieder auf den Ausgangswert, dem ein erneuter Abfall folgt.
Parallel mit dem IgG-Anstieg steigen auch die IgA-Konzentrationen bis zum 14. Tag um 352 Prozent. Anschließend fallen sie relativ konti-

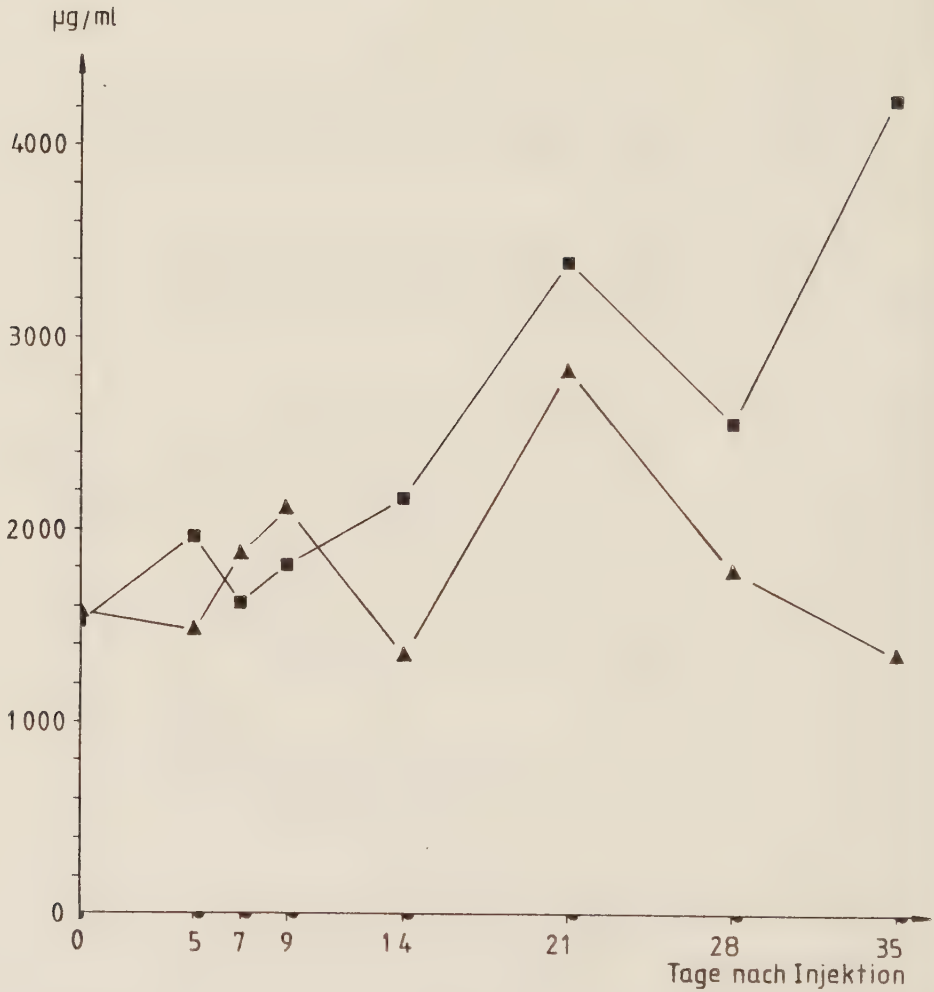


Abb.23 Serum-Ig- Konzentrationen (µg/ml) junger UM-B19 Hühner (4 Wochen alt) ohne erkennbare IgG-Synthese bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab. 14A

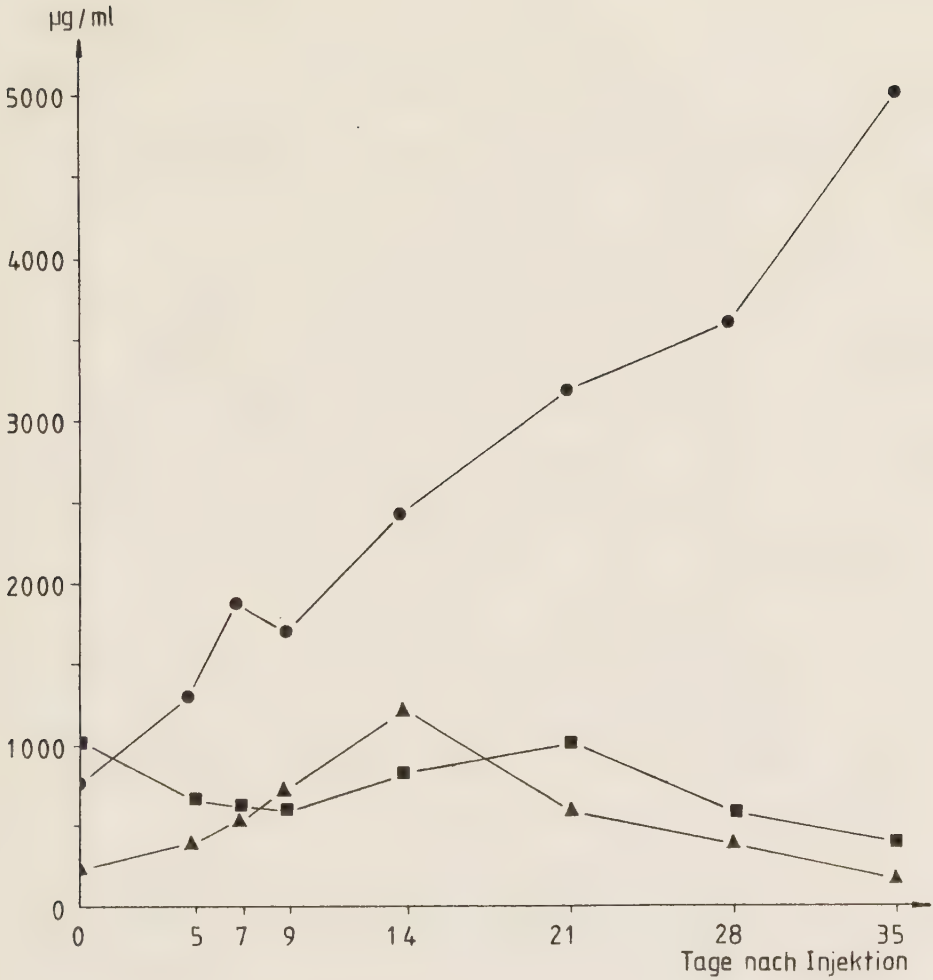


Abb.24 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) junger UM-B19 Hühner (4 Wochen alt) mit steigenden IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 15A

nuierlich auf den Ausgangswert ab.

3.3.6. Kontrollhühner (vier Wochen alt), unbehandelt
siehe Tab. 16A

3.3.6.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 25)

In der 4. bis 9. Lebenswoche steigen die Serum-IgG-Spiegel, mit zwischenzeitlichen Schwankungen, von 1916 µg/ml im Mittel auf 3538 µg/ml.
Die IgM-Spiegel zeigen einen Anstieg bis zum 35. Tag.
Die Serum-IgA-Konzentrationen weisen einen schwankenden Verlauf ohne nennenswerten Anstieg auf.

3.3.7. Kontrollhühner (vier Wochen alt) mit LPS/HSA behandelt
Mit dieser Gruppe soll geprüft werden, ob starke Stimulierung bei jungen Tieren immunsuppressiv wirken kann.
Behandlung der Tiere siehe Tab. 17A, 18A und 17B

3.3.7.1. Serumimmunglobulinverlauf

Bei 3/5 behandelten Tieren (Abb. 26) zeigt sich im wesentlichen der gleiche Verlauf wie bei den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 25).
2 der 5 mit LPS und HSA behandelten Tiere reagieren mit einem Abfall der IgG-Spiegel (Abb. 27).
Nach kurzem Anstieg bis zum 7. Tag fallen die IgG-Spiegel konstant. Die Abnahme bis zum 35. Tag beträgt 51 Prozent (1054 µg/ml auf 543 µg/ml).
Die IgM-Gehalte steigen erst langsam (14. Tag), dann rasch bis zu ihrem Höchstwert am 21. Tag, nachfolgend fallen und steigen die Werte.
Im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrollhühnern (siehe Abb. 25) steigen die IgA-Werte bis zum 9.

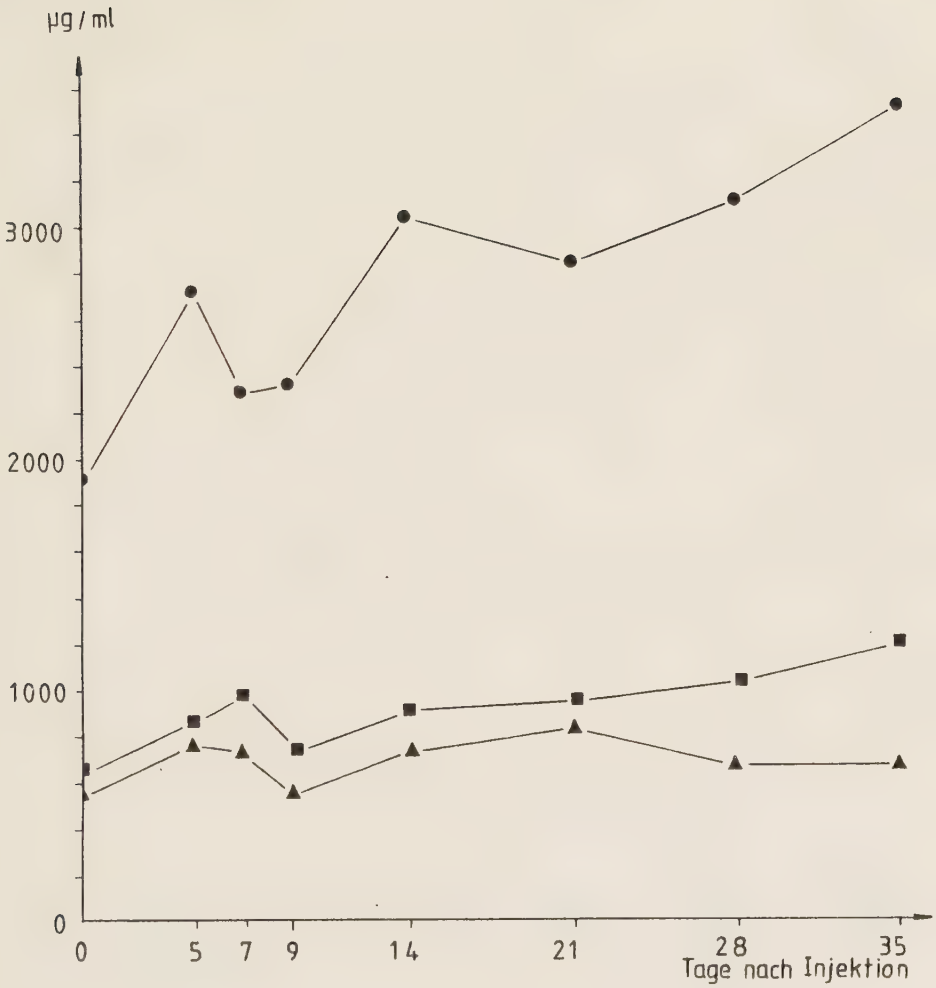


Abb.25 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) von Kontrollhühnern (4 Wochen alt), unbehandelt

IgG: ●——● IgM: ■——■ IgA: ▲——▲

n und s siehe Tab. 16A

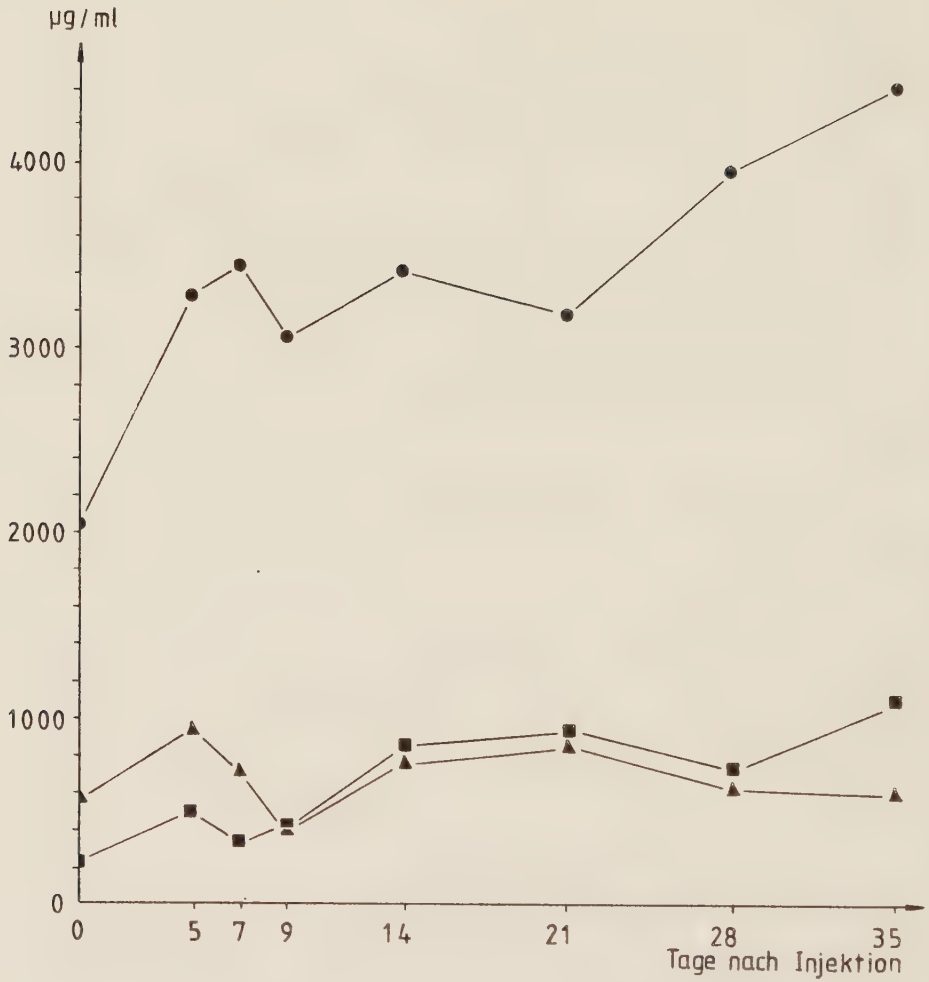


Abb.26 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) von Kontrollhühnern (4 Wochen alt) nach Gabe von LPS

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab. 17A

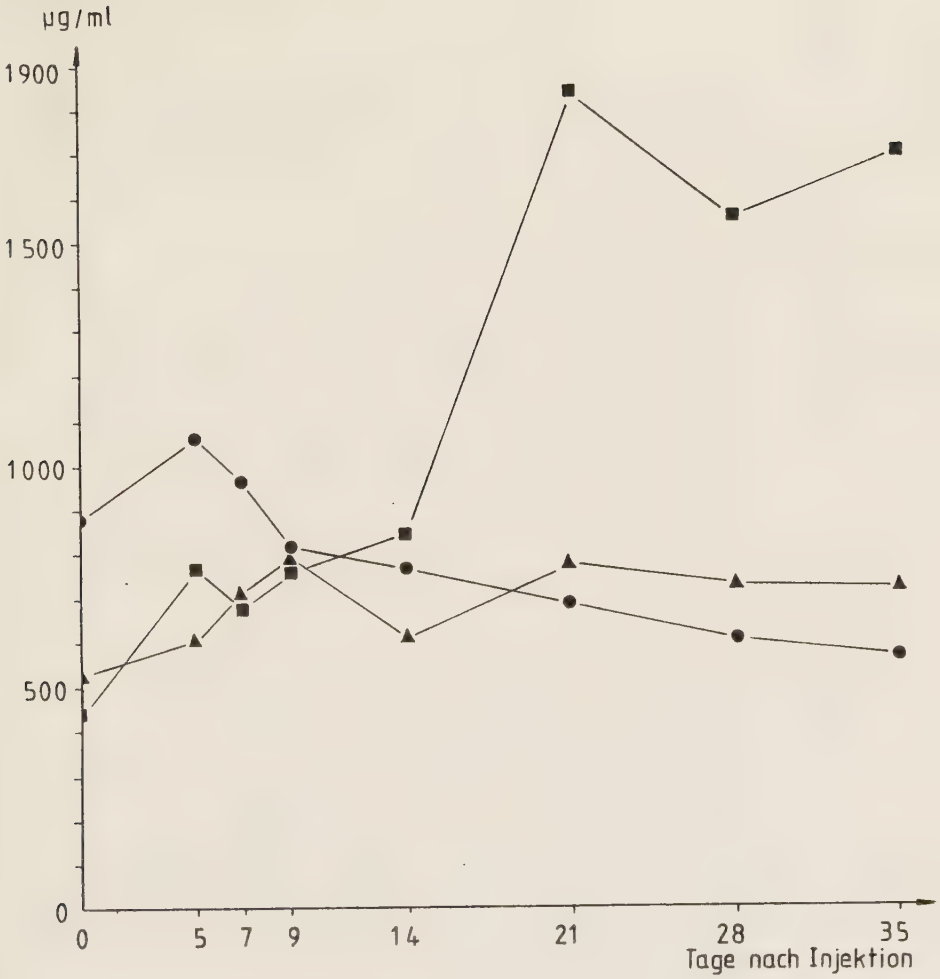


Abb.27 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) von Kontrollhühnern (4 Wochen alt) mit Abfall der IgG-Spiegel nach Gabe von LPS und HSA

IgG: ●—● IgM: ■—■ IgA: ▲—▲

n und s siehe Tab. 18A

Tag und bleiben, nach leichtem Abfall zum 14. Tag und Anstieg zum 21. Tag in der Folgezeit auf dem gleichen Niveau, das über dem Ausgangswert liegt.

3.3.7.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer (Abb. 28)

Alle drei Anti-HSA-spezifischen Antikörperkonzentrationen erreichen ihre Höchstwerte am 7. Tag und fallen danach sehr rasch ab. Ab dem 21. Tag liegen alle Werte noch über den Ausgangsspiegeln und bleiben in der Folgezeit konstant.
Beide Tiere mit fallenden IgG-Spiegeln zeigen gegenüber den drei anderen Hühnern erhöhte (100 Prozent) IgA-Antikörperkonzentrationen, ein Tier davon produziert sehr geringe IgG-Antikörpermengen (2 Elisaeinheiten/ml).
Bei den anderen Vertretern dieser Gruppe nehmen die IgG-Antikörper den größten Anteil ein.

3.3.8. Dysgammaglobulinämische Hühner, behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener LPS- bzw. LPS/HSA-Verabreichung
Behandlung der Tiere siehe Tab. 19A, 20A, 19B, 19C und 19D

3.3.8.1. Serumimmunglobulinverlauf (Abb. 29)

Wie schon nach LPS-Verabreichung erreichen die Tiere nach Levamisol-Behandlung ihre höchsten IgG-Konzentrationen am 7. Tag nach Injektion. Die Steigerung nach LPS-Behandlung beträgt 155 Prozent, nach Levamisol-Gabe 670 Prozent. Ab dem 7. Tag fallen die IgG-Spiegel wieder und unterschreiten ihren Ausgangswert am 35. Tag.
Ein Tier zeigt weder nach Verabreichung von LPS noch nach Levamisol-Gabe meßbare IgG-Spiegel.

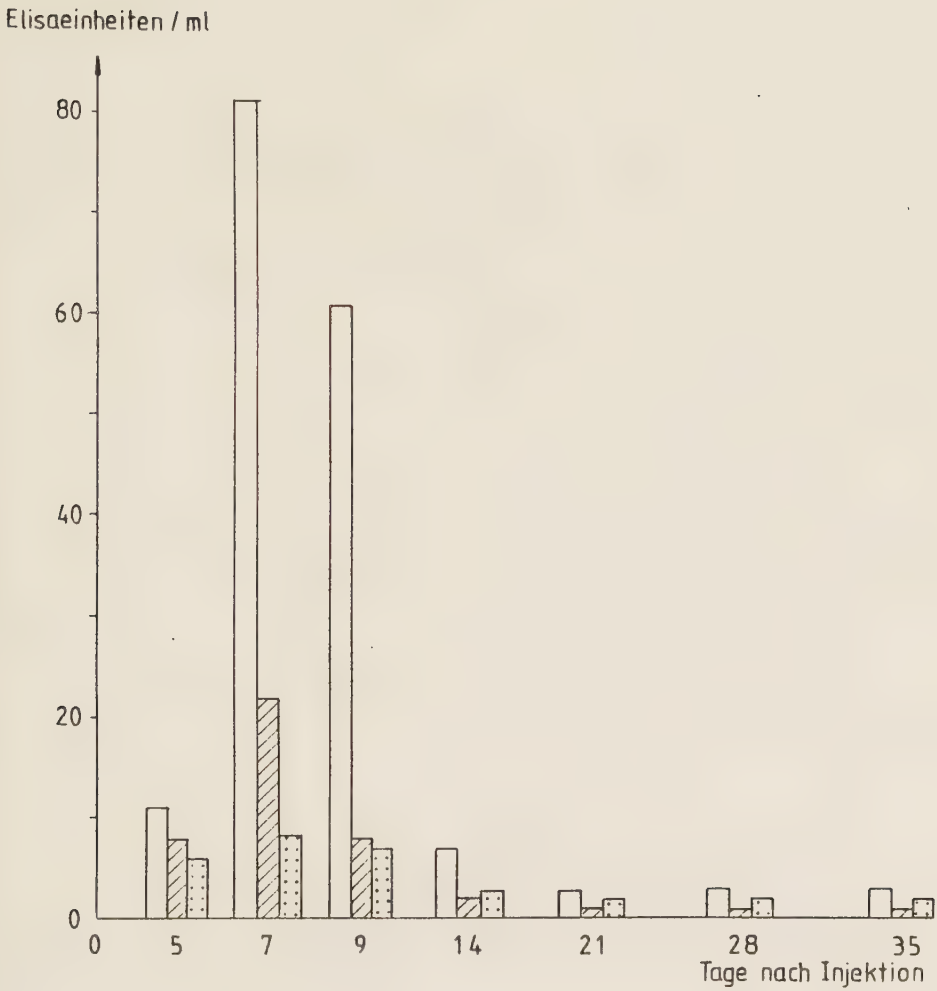


Abb.28 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) von Kontroll-hühnern (4 Wochen alt) nach Gabe von LPS und HSA

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

n und s siehe Tab. 18B

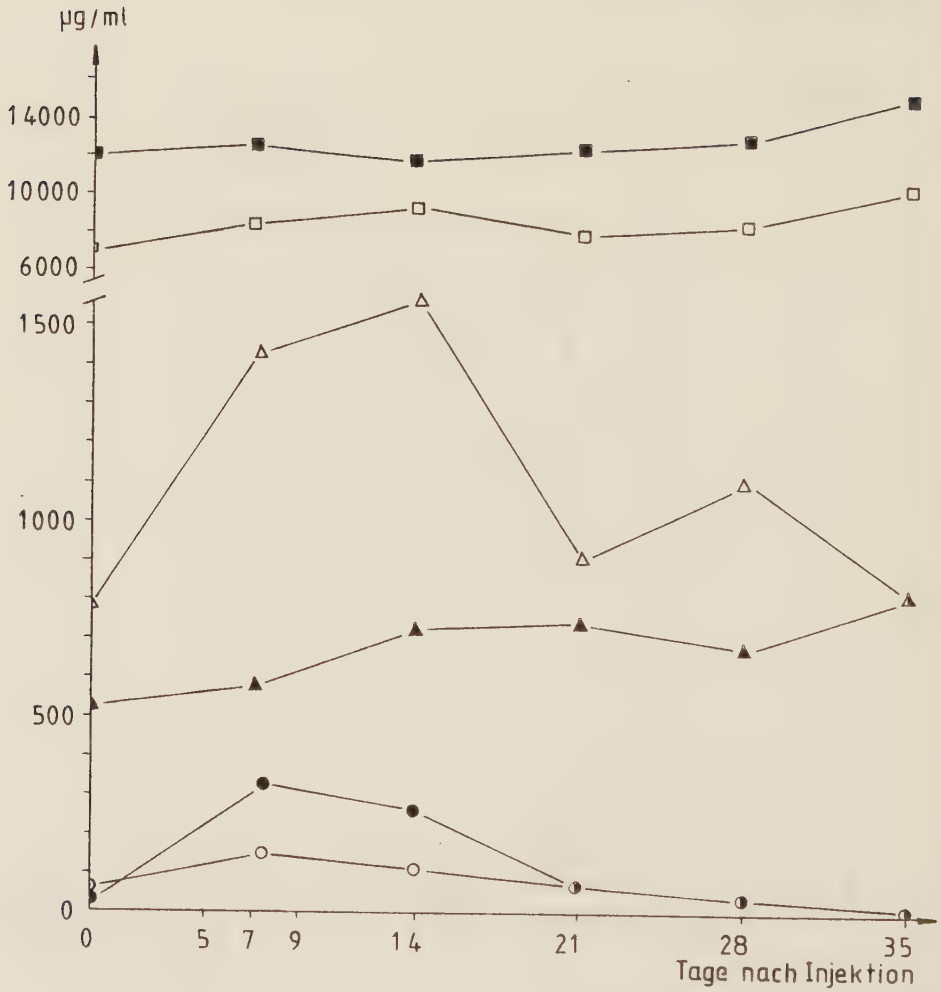


Abb.29 Serum-Ig-Konzentrationen (µg/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate), behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener LPS- bzw. LPS/HSA Verabreichung

IgG: ○——● IgM: □——■ IgA: △——▲

unausgefüllte Symbole nach LPS- bzw. LPS/HSA-Verabreichung
ausgefüllte Symbole nach Gabe von Levamisol/HSA

n und s siehe Tab. 19A und 20A

Steigende IgM-Werte bis zum 35. Tag werden nach LPS/HSA-Injektion beobachtet, um deren Endniveau die IgM-Konzentrationen nach Levamisol/HSA-Gabe schwanken, ehe sie zwischen dem 21. und 35. Tag nach der 2. Behandlung steigen.
Die IgA-Spiegel verändern sich nach Levamisol nicht wesentlich, hingegen sind sie nach LPS um 100 Prozent zum Ausgangswert gestiegen und bis zum 35. Tag auf den Ausgangswert zurückgefallen.

3.3.8.2. Verlauf der Anti-HSA-Titer

3.3.8.2.1. a) Vorbehandelt ohne HSA (Abb. 30)

Ein Tier weist keine IgG-Antikörper auf, zwei Tiere erreichen am 7. Tag ihre Höchstkonzentrationen (8 Elisaeinheiten/ml) an IgG-Antikörpern und fallen anschließend wieder.
Die IgM- und IgA-Antikörper erreichen ihre höchsten Konzentrationen am 7. Tag und nehmen nachfolgend wieder ab.

3.3.8.2.2. b) Vorbehandelt mit HSA (Abb. 31)

Keine meßbaren IgG-Antikörper sind bei zwei Tieren zu beobachten, die auch bei der vorausgegangenen LPS/HSA-Behandlung keine bzw. minimale Antikörpermengen erbracht haben.
Bei einem Tier sind die IgG-Antikörpermengen nach Behandlung mit LPS/HSA gegenüber Levamisol/HSA um 700 Prozent höher.
Die IgM-Titer erreichen ihre höchsten Werte am 14. Tag und liegen um 40 Prozent höher als nach LPS/HSA-Behandlung.
Ebenso erhöhen sich die IgA-Konzentrationen am 7. Tag um 381 Prozent gegenüber der vorausgegangenen Behandlung mit LPS/HSA.

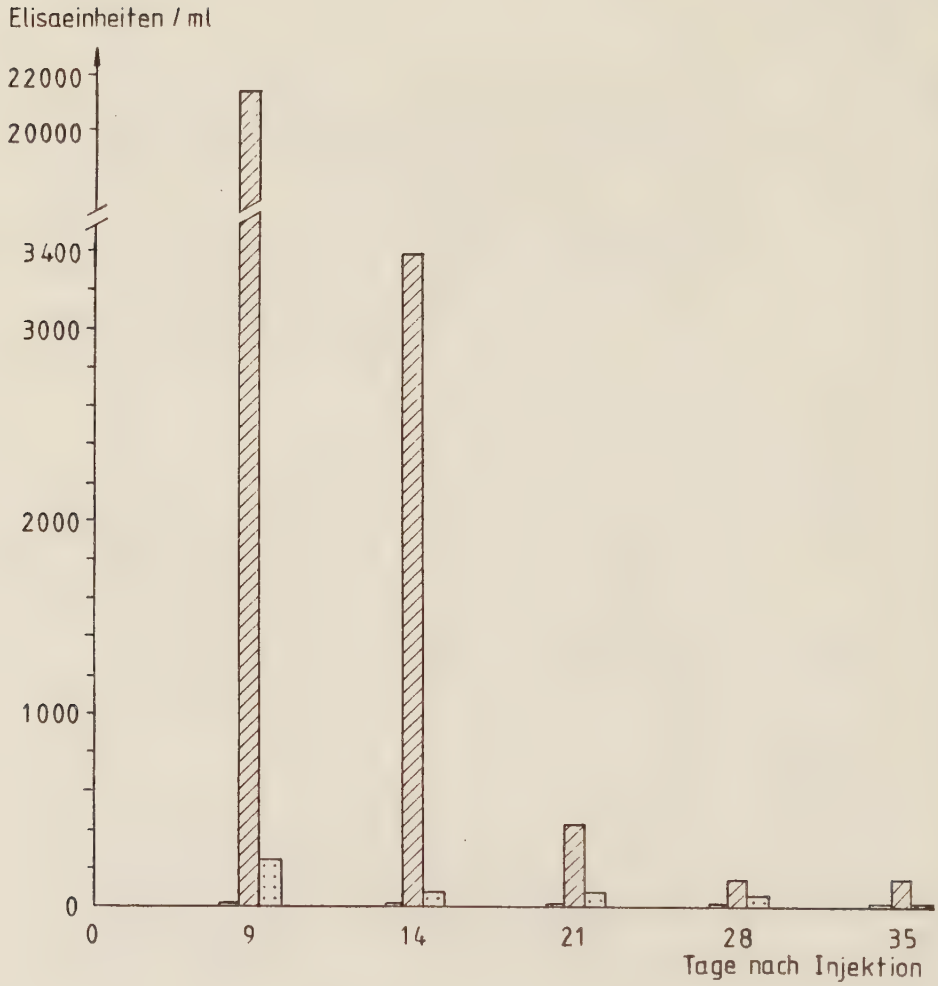


Abb.30 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischen Hühner (älter als 3 Monate), behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener LPS-Verabreichung

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

n und s siehe Tab. 19B

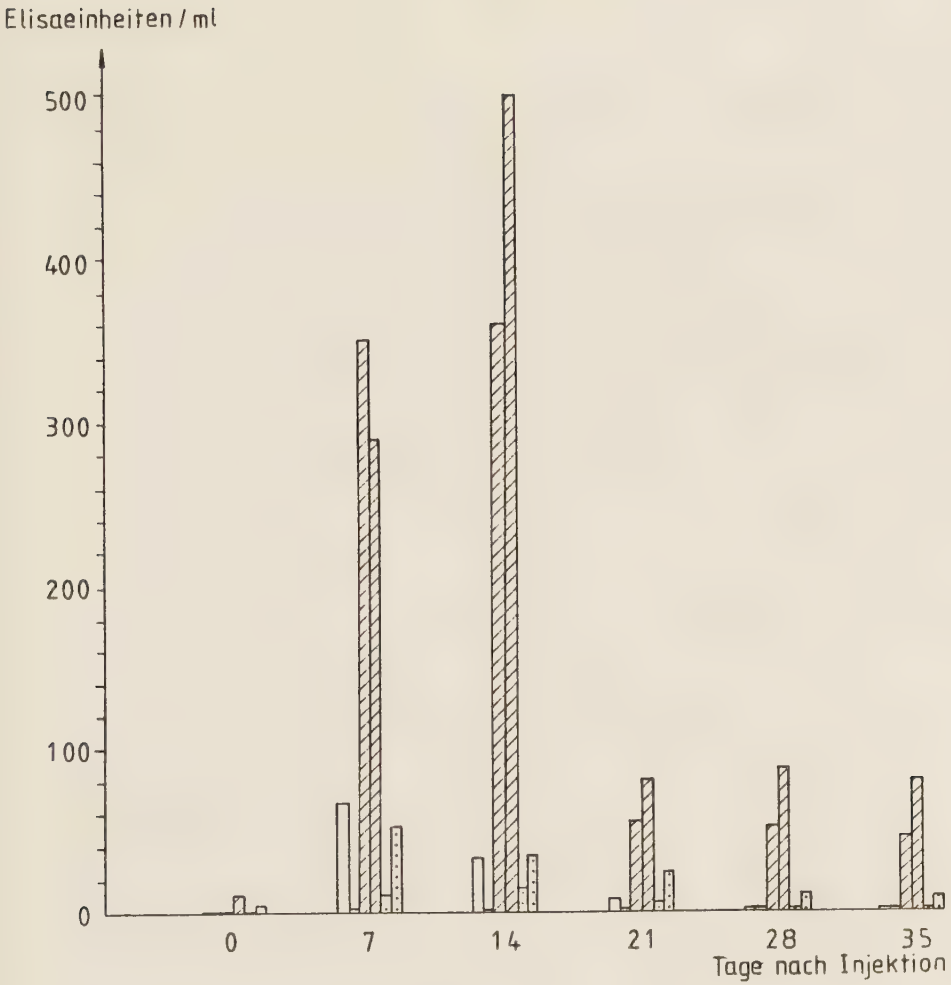


Abb.31 Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate), behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener LPS/HSA-Verabreichung

IgG-Titer IgM-Titer IgA-Titer

linke Säule nach Behandlung mit LPS/HSA
rechte Säule nach Gabe von Levamisol/HSA

n und s siehe Tab. 19C und 19D

4. DISKUSSION

Der systemische Einsatz von bakteriellem Lipopolysaccharid auf B-Zellen immundefekter Hühner sollte die Frage klären, ob sich dadurch eventuell vorhandene B_G-Zellen polyklonal oder antigenspezifisch stimulieren lassen. Als B-Zellaktivator wurde LPS von Salmonella minnesota R595 gewählt, dessen Eigenschaften für die Untersuchungen geeignet erschienen (siehe Einleitung).

Über die Dosierung von LPS lagen nur Hinweise vor: Der Mensch ist sehr empfindlich gegenüber LPS; bereits 1 µg verursacht hohes Fieber. Die LD 50 liegt für das Kaninchen bei 50 bis 100 µg, für die Ratte bei 1 mg, für die Maus bei 200 µg (57). Vorversuche zur Ermittlung der LD 50 wurden mit Dosen von 0.1, 0.5, 5, 50, 500 µg und 2 mg/kg KG an Kontrollhühnern durchgeführt. Die höheren Dosierungen (500 µg und 2 mg) führten zu einer vorübergehenden deutlichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Tiere, es kam jedoch zu keinen Todesfällen. (Nicht dargestellte Untersuchungen.) Damit scheinen Hühner nicht zu den gegenüber LPS hochempfindlichen Spezies zu gehören. Ergebnisse von HRABA (58) stehen damit in Einklang. Um einen weiten Dosisbereich abzudecken, wurden für die Untersuchungen Dosierungen von 5, 50 und 500 µg LPS/kg KG gewählt. Zur in vivo-Steigerung der IgG-Synthese bei der Maus werden als optimale Dosen 50 bis 75 µg/Tier angegeben (46,37). Hinsichtlich keinem der untersuchten Parameter war in der vorliegenden Arbeit eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ersichtlich. Es ist unwahrscheinlich, daß die gewählten Dosierungen für das gesteckte Ziel, die Induzierung der IgG-Synthese, insgesamt zu niedrig lagen, da alle drei Dosierungen bei einem Teil der Tiere das Gegenteil, nämlich die Verminderung der IgG-Spiegel, bewirkten (siehe auch weiter unten). Daß die Dosierungen allesamt zu hoch lagen, ist

wegen der Unempfindlichkeit der Hühner ebenfalls nicht naheliegend. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Dosisabhängigkeit ist, daß bei UM-B19 Hühnern optimale Dosierungen individuell sehr unterschiedlich sind. Die IgG-Steigerung bei der Maus zeigte hingegen eine Dosisabhängigkeit gegenüber LPS (38).
HSA wurde in der in früheren Arbeiten verwendeten Dosierung von 40 mg/kg KG verabreicht.
Die Antikörperaktivitäten wurden mittels der ELISA-Technik ermittelt. Wie die indirekte Hämagglutination erlaubt diese Technik eine semiquantitative Titerbestimmung von Antikörpern, sie hat aber gegenüber der Hämagglutination gewisse Vorteile. Der größte Vorteil ist die Ermittlung der Zugehörigkeit zu einzelnen Globulinfraktionen. Des weiteren entfällt das subjektive Ablesen, die Auswertung ist objektiviert. Es werden alle bindenden Antikörper entsprechend ihrer Affinität nachgewiesen (59). STORANDT (26) wandte diese Technik ebenfalls an, drückte die Ergebnisse jedoch noch in Titerangaben aus. Durch vergleichende Untersuchungen von affinitätsgereinigten Anti-HSA-Antikörpern mit bekannten Konzentrationen der drei Isotypen, die verschiedenen negativen Seren zugesetzt wurden, konnten die Antikörperaktivitäten der untersuchten Serumproben quantifiziert werden. Die Angabe in Elisaeinheiten wurde gewählt, weil sich bei dieser Methode quantitative und qualitative Eigenschaften der bindenden Antikörper überlagern. Eine Elisaeinheit hat die gleiche Bindungsaktivität wie 1 µg Antikörper der Positivkontrollen. Diese Einheit entspricht somit nicht unbedingt einer bestimmten absoluten Antikörpermenge, drückt aber die biologische Effizienz aus. Die Methode erwies sich als verwertbar und zuverlässig (siehe Abb. 2 und 3).
Bei der Untersuchung der Antikörperantwort von dysgammaglobulinämischen Hühnern und von Kontrollhühnern (um diese Reaktion von derjenigen gegen eine kombinierte Verab-

reichung von LPS und HSA abgrenzen zu können) ergab sich aufgrund dieser weiterentwickelten Technik ein gegenüber früherer Meinung (27) veränderter Befund: WANKE (27) findet eine vergleichbare Antikörperantwort bei dysgammaglobulinämischen Hühnern und Kontrolltieren gegenüber HSA. In der vorliegenden Arbeit ist jedoch ein hochgradiger Unterschied zwischen den Reaktionen der beiden Tiergruppen ersichtlich geworden. Kontrollhühner erbringen demnach ca. zehnmal höhere Antikörperaktivitäten. Ob diese Differenz auf einer größeren Affinität der IgG-Antikörper beruht, die bei der Hämagglutination nicht zum Tragen kommt (IgM-Antikörper sind die besseren Agglutinine), läßt sich mit den hier verwendeten Methoden nicht nachweisen. Diese Erklärung ist aber naheliegend. IgG-Antikörper haben beim Huhn größere Affinitäten als IgM-Antikörper (11). Auch mit dieser empfindlicheren Methode konnten nach alleiniger Gabe von HSA bei dysgammaglobulinämischen Tieren in keinem Fall IgG-Antikörper nachgewiesen werden.
LPS induzierte bei 79 % der untersuchten Tiere (n = 38) eine Steigerung der IgG-Synthese, der Anstieg beträgt im Mittel ca. 200 %, bei sechs Tieren eine Verminderung der IgG-Spiegel auf die Hälfte, bei zwei Tieren, die keine meßbaren IgG-Spiegel aufwiesen, hatte LPS keinen Einfluß auf diesen Parameter. Bei den Tieren mit gesteigerter IgG-Synthese stellten sich drei unterschiedliche Verlaufsformen dar: Eine Gruppe zeigte einen frühen Peak am 7. Tag und anschließend einen Rückgang, eine Gruppe einen späten Anstieg mit einem Peak am 14. Tag und eine Gruppe zeigte einen kontinuierlichen Anstieg.
Das Antigen (HSA) ist offensichtlich für die Induktion einer IgG-Synthese nicht notwendig und hat eher einen Einfluß auf den zeitlichen Verlauf des Anstiegs: acht von neun Tieren mit einem Peak am 7. Tag hatten LPS + HSA verabreicht bekommen, Tiere mit einem Peak am 14. Tag ausschließlich LPS. Daß LPS in allen gewählten Dosierungen auch al-

lein eine Wirkung hatte, in gleichem Ausmaß wie die Kombination von LPS + HSA, ist ein weiterer Hinweis, daß die gewählten Dosierungen für das beabsichtigte Ziel nicht zu niedrig gewählt worden waren; es ist offensichtlich eine polyklonale Steigerung erzielt worden. Niedrige LPS-Dosen wirken nur in Kombination mit Antigen auf spezifische B-Zellen (60).
Der unterschiedliche Zeitpunkt des Anstiegs mag mit der zusätzlichen Induktion von T-Zellfaktoren durch das Antigen zusammenhängen, die die B-Zellreifung beschleunigen. Diese gleichzeitig induzierten T-Zellfaktoren sind auch eine mögliche Erklärung für den kontinuierlichen IgG-Anstieg bei einer Gruppe von dysgammaglobulinämischen Hühnern, von denen 4/5 mit LPS und HSA behandelt worden waren.
Beeindruckender als die Veränderungen der Serumimmunglobulinspiegel, die ja in den meisten Fällen nur eine Verstärkung einer schon vorhandenen Ig-Fraktion darstellt, ist das Auftreten von IgG-Antikörpern in nahezu allen Fällen nach Verabreichung von LPS und HSA bei dysgammaglobulinämischen Tieren (mit Ausnahme derjenigen, die keine nachweisbaren IgG-Spiegel besaßen).
Die individuellen Antikörperaktivitäten sind, wie auch nach Levamisolverabreichung (26), sehr unterschiedlich und erreichen (im Gegensatz zum Gesamtimmunglobulin G) ähnliche Werte wie dort (26). Auffallend ist, daß kein einheitlicher Peak am 7. oder 9. Tag erreicht wird, ein Tier synthetisiert erst am 21. Tag Antikörper.
Die Gruppe mit einem kontinuierlichen IgG-Anstieg weist viel geringere IgG- und IgM-Titer auf als die Gruppe, deren IgG-Spiegel nach einem Peak am 7. Tag wieder abfallen. Möglicherweise wird bei der zuletzt genannten Gruppe, bei der spezifische Antikörper einen großen Anteil am gebildeten Gesamt-IgG einnehmen, im Rahmen der Abschaltung der Antikörperantwort die Synthese des restlichen IgGs mit

blockiert. Beim Huhn tritt diese "Abschaltung" der Antikörperantwort, im Gegensatz zum Säuger, abrupt nach dem Antikörper-Peak ein (61).
Ein wichtiger Unterschied fällt gegenüber den Ergebnissen nach Levamisol-Behandlung auf (26): Die IgM-Antikörperaktivitäten sind gleich groß nach Verabreichung von HSA (ohne Auftreten von IgG-Antikörpern) und HSA/LPS (mit Auftreten von IgG-Antikörpern). Die Ergebnisse nach Levamisolbehandlung zeigten einen eindeutigen Rückkopplungseffekt von IgG auf IgM-Antikörper (26). Eine Erklärung könnte sein, daß bei der direkten B-Zellaktivierung die T-zellvermittelte Rückkopplung nicht aktiviert wird - es ist aber auch möglich, daß die IgM-Titer nur scheinbar unbeeinflußt sind und auf einer Überlagerung aus Stimulierung von B_M-Zellen und negativer Rückkopplung beruhen. Die Stimulation von B_M-Zellen durch LPS ist bei der Gruppe dysgammaglobulinämischer Hühner ohne nachweisbare IgG-Serumspiegel und IgG-Antikörper zu ersehen: Hier treten im Mittel 6fach höhere IgM-Antikörperaktivitäten auf.

In einigen Versuchsansätzen mit LPS sollte geprüft werden, ob es möglich ist, durch Überstimulierung die Unterdrükkung einer ganzen Immunglobulinfraktion zu erreichen. Diese Frage war aufgetaucht, nachdem sich gezeigt hatte, daß die keimfreie Aufzucht von Küken, die dysgammaglobulinämische Eltern hatten, die Entwicklung des Defekts verhindert. Eine Woche Aufzucht in der Keimfreieinheit ist hierbei ausreichend (nicht dargestelltes Ergebnis).
Daß LPS auch ein negatives Signal auf B-Zellen ausüben kann, zeigen einmal sechs erwachsene dysgammaglobulinämische Tiere, deren Serum-IgG-Spiegel nach LPS-Gabe auf die Hälfte absank.
Da sich jedoch unreife Immunsysteme leichter negativ beeinflussen lassen, wurden Gruppen vier Wochen alter Tiere (zu diesem Zeitpunkt reifen noch B-Zellen in der Bursa

nach) mit hoher LPS-Dosis behandelt; einmal UM-B19 Hühner, zum andern Kontrollhühner.
Das Ergebnis bei den jungen UM-B19 Hühnern (neun dysgammaglobulinämische und zwei normogammaglobulinämische Tiere) erlaubt keine eindeutige Aussage. Eine solche wäre möglich gewesen, wenn alle Tiere dysgammaglobulinämisch geworden wären - wie bei der keimfreien Aufzucht alle normogammaglobulinämisch werden.
Der hypothetisch für möglich gehaltene Effekt wurde bei zwei von fünf behandelten jungen Kontrolltieren erzielt, deren IgG-Spiegel nach der Behandlung absanken. Dieses Verhalten ist normalerweise nie zu beobachten und muß der negativen Wirkung der Behandlung zugesprochen werden.

Die dritte daraufhin untersuchte Gruppe bestand aus Tieren mit experimentell eingeschränkten B-Zellpopulationen: vier und acht Wochen alten chirurgisch bursektomierten Kontrollhühnern. Hier zeigte sich gleichermaßen bei behandelten und bei unbehandelten Tieren eine kontinuierliche Abnahme der Immunglobuline. Die Bursektomie am 19. Bebrütungstag hatte in diesem Fall ausschließlich zu Hypogammaglobulinämien mit sehr niedrigen Immunglobulinspiegeln geführt. Die Ergebnisse mit diesen Tiergruppen geben Hinweise dafür, daß die Einschränkung des B-Zellpools ab einem bestimmten Grad dessen mehr oder weniger totale Abschaltung bewirkt. Dieser Befund stimmt mit den von STORANDT (26) beschriebenen Beobachtungen überein, nach denen die IgG-Produktion mit Levamisol und HSA bei Tieren mit Serum-IgG-Spiegeln über 300 µg/ml gesteigert werden kann, während bei Tieren, deren Konzentrationen darunter liegen, die Produktion abgeschaltet wird.

Eine Gruppe von dysgammaglobulinämischen Tieren, die auf LPS positiv reagiert hatten, zeigten bei nachfolgender Behandlung mit Levamisol Anstiege der IgG-Spiegel, die deut-

lich höher lagen als nach der Erstbehandlung mit LPS. Bemerkenswert ist, daß die Tiere, die bei der vorausgegangenen LPS-Behandlung gleichzeitig HSA verabreicht bekommen hatten, bei der Zweitimmunisierung viel geringere IgG-Antikörperaktivitäten aufwiesen. Die IgM-Antikörperaktivitäten dieser Tiere sind zwar nicht erniedrigt gegenüber denen nach der Erstbehandlung, liegen aber um ein Vielfaches unter denen der Tiere, die nur bei der Zweitbehandlung (Levamisol-Verabreichung) HSA bekamen. DURA (54) konnte hingegen zeigen, daß UM-B19 Tiere eine Memory aufweisen. Die Stimulation durch kombinierte LPS + HSA-Injektion führt möglicherweise alle Zielzellen in die Produktivphase, so daß sich in diesem Fall keine Memory-Zellen entwickeln. Bei einem Zweitkontakt mit dem Antigen wären dann nur noch sehr wenige Zielzellen vorhanden.

Insgesamt betrachtet haben auch die hier erhaltenen Ergebnisse gezeigt, daß B-Zellen dysgammaglobulinämischer UM-B19 Hühner im allgemeinen in der Lage sind, mehr IgG zu produzieren als sie gewöhnlich aufweisen. Die Steigerung der IgG-Synthese durch LPS ist allerdings nicht überwältigend, und man könnte argumentieren, daß bei dysgammaglobulinämischen Tieren sehr wenige B_G-Zellen vorhanden sind, die durch LPS nur zur vermehrten Produktion angeregt werden. Die erhaltenen Anti-HSA-Antikörper vom IgG-Typ, die ohne LPS-Verabreichung nach HSA-Injektion nicht auftreten, sprechen jedoch dafür, daß LPS auch B-Zellen stimulieren kann, die sonst nicht reaktiv sind. Dieser Befund, nämlich das Vorhandensein eines nicht funktionierenden B_G-Zellpools in dysgammaglobulinämischen Hühnern, steht im Einklang mit den Ergebnissen nach Levamisol-Verabreichung (26), wobei Levamisol einen viel größeren Einfluß auf die Gesamt-IgG-Synthese zeigte. LPS kann offensichtlich die postulierte Suppression nur zum Teil überwinden, während Levamisol, das auf ein bestehendes Mißverhältnis zwischen T-Zellhilfe

und T-Zellsuppression regulierend wirkt (25), die Schranken weiter öffnen kann.
Auch die Tatsache der IgG-Produktion bei transitorischer Dysgammaglobulinämie spricht für das Vorhandensein eines größeren aktivierbaren B_G-Zellpools.
Die Wirkung von LPS bei dysgammaglobulinämischen Hühnern scheint - zumindest nicht ausschließlich - auf dem Ersatz eines fehlenden T-Helferfaktors zu beruhen, sie hätte sonst durchschlagender sein müssen. Starke Suppression ist also auch für die hier vorliegenden Ergebnisse die wahrscheinlichere Erklärung. STORANDT (26) stellt die Hypothese auf, daß diese Suppression durch eine unterentwickelte B-Zellpopulation induziert wird, welche wiederum durch antigen-induzierte Paralyse nicht voll ausgereifter B-Zellen nach dem Schlupf verursacht sein soll. Verschiedene Fakten unterstützen diese Hypothese. Nach dem Schlupf lassen sich B-Zellen bei Hühnern durch antigene Stimulierung ausschalten: HSA in verschiedenen Dosierungen bewirkt eine spezifische Toleranz auf B-Zellebene, B-Zellparalyse scheint somit ein bewiesener Mechanismus der Toleranzinduktion beim Huhn zu sein (62). Andererseits induziert eine eingeschränkte B-Zellpopulation, wie sie durch Bursektomie erzeugt werden kann, isotypspezifische T-Suppression (63).
Die Tatsache, daß die keimfreie Aufzucht für die Dauer von nur einer Woche die Entwicklung der Dysgammaglobulinämie unterbindet, spricht für eine verzögerte Ausreifung der B_G-Zellen bei diesen Tieren, eine Stimulierung hat deren Auslöschung zur Folge. GROSSI et al. (6) finden beim Huhn Oberflächenimmunglobuline schon im prae-B-Zellstadium der Bursazellen im Gegensatz zum Säuger, wo solche erst im darauffolgenden Entwicklungsstadium auftreten. Sie postulieren als Begründung für diese Differenz die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des antigenen Kontakts der unreifen Zellen: Der Vogel ist durch seine Eischale davor ge-

schützt, er kann sich gewissermaßen erlauben, seine B-Zellen in einem Stadium für Antigene "sichtbar" zu machen, wo der Kontakt ein negatives Signal auslösen würde.
Beim dysgammaglobulinämischen Huhn haben entweder Antigene, mit denen das später dysgammaglobulinämische Huhn nach dem Schlupf in Kontakt kommt oder Mitogene (bakterielle Endotoxine) diese negative Wirkung (oder eine Kombination aus beiden) und schalten somit entweder die Zellklone aus, deren Spezifität gegen sie gerichtet ist oder die, die zufällig angegriffen werden, weil sie gerade im entsprechenden Entwicklungsstadium sind. Dabei ist z.B. an eine "toleranzinduzierende" Wirkung der aufgenommenen Darmflora zu denken. Aufgrund des Auftretens stark unterschiedlicher IgG-anti-HSA-Antikörperaktivitäten wurde auf einen eingeschränkten HSA-spezifischen B_G-Zellpool geschlossen (26). Hühner besitzen jedoch keine "natürlichen" Antikörper gegen HSA, d.h. es ist unwahrscheinlich, daß sie mit Antigenen, die mit HSA kreuzreagieren, in Kontakt kommen, so daß in dem Fall die "polyklonale" Eliminierung die bessere Erklärungsmöglichkeit zu sein scheint. LYDYARD und IVANIJ (64) konnten durch Injektion von LPS in Hühnerembryonen eine Reifungsstörung der Bursafollikel erzeugen; sie sehen dieses Modell als relevant für die Ätiologie von Immundefizienzen an. In der vorliegenden Arbeit konnte in einigen Fällen sowohl bei dysgammaglobulinämischen als auch bei Kontrolltieren mit LPS B-Zellen negativ beeinflußt werden, die IgG-Spiegel fielen ab.

Es ist unklar, warum bei den dysgammaglobulinämischen Vertretern der UM-B19 Hühnerlinie nur B_G-Zellen betroffen sind. Möglicherweise sind gerade sie nach dem Schlupf in einem hypersensitiven Stadium. B_G-Zellen scheinen aber allgemein, auch beim Säuger, für eine Toleranzinduktion prädestiniert zu sein, besonders wenn das toleranzinduzierende Antigen oral verabreicht wird. Mc GHEE et al. (65)

fanden bei oraler Verabreichung eines Antigens (Schafserythrozyten) an Mäuse eine Unterdrückung der IgG-Antikörpersynthese und gleichzeitig eine Stimulierung IgA-spezifischer T-Helferzellen. Bei keimfreien Mäusen wurde die IgG-Antikörpersynthese nicht supprimiert, die Supprimierung konnte aber durch Verabreichung von LPS vor der Gabe von Antigen erzielt werden.
Über diesen Mechanismus ließen sich auch die überhöhten IgA-Spiegel der dysgammaglobulinämischen Hühner erklären.

Daß in erwachsenen dysgammaglobulinämischen Hühnern noch B_G-Zellen vorhanden sind, verdanken diese möglicherweise der sich ausbildenden T-Suppression, die die weiter nachreifenden B_G-Zellklone schützt. Den Tieren würden demnach nur die frühen Spezifitäten in ihrem B_G-Zellrepertoire fehlen.

Mit der Annahme, daß es nur bei Tieren, deren antigene oder polyklonale Stimulierung nach dem Schlupf über einen gewissen Schwellenbereich liegt, zu der postulierten Reaktionskette kommt, ließe sich erklären, warum kein klarer Vererbungsgang von Dys- und Normogammaglobulinämie innerhalb der UM-B19-Linie ersichtlich ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde die Beeinflussung des Immunsystems dysgammaglobulinämischer Hühner der Linie UM-B19 sowie von Kontrollhühnern durch bakterielles Lipopolysaccharid. Einbezogen in den Versuch wurden chirurgisch bursektomierte Hühner, die einen der Dysgammaglobulinämie vergleichbaren Defekt - bekannter Ursache - aufweisen.
Den Tiergruppen wurde LPS in drei verschiedenen Dosierungen verabreicht, teilweise kombiniert mit einem T-zellabhängigen (HSA) Antigen. Entsprechende Tiergruppen wurden ohne LPS behandelt.
Die Wirkung von Levamisol nach vorausgegangender LPS-Verabreichung wurde ebenfalls untersucht.
Bestimmt wurden die Serum-Ig-Konzentrationen und die Anti-HSA-Titer der Isotypen IgG, IgM und IgA.

Bei Kontrollhühnern führte die Verabreichung von HSA zur Bildung aller drei Anti-HSA-spezifischen Antikörperklassen, bei dysgammaglobulinämischen Tieren lediglich zur Bildung von IgM- und IgA-Antikörpern.

79 Prozent der mit LPS bzw. LPS und HSA behandelten dysgammaglobulinämischen Tiere zeigten einen vorübergehenden bzw. kontinuierlichen Serum-Ig-Anstieg; bei 16 Prozent erniedrigten sich die IgG-Konzentrationen unabhängig von der verabreichten LPS-Dosis und in nahezu allen Fällen führte die Verabreichung von LPS und HSA zur Bildung von IgG-Antikörpern.

Sowohl unbehandelte als auch behandelte chirurgisch bursektomierte Hühner zeigten einen Abfall aller drei Serum-Ig-Spiegel. Anti-HSA-spezifische Antikörper wurden nicht festgestellt.

Junge Kontrollhühner sowie junge UM-B19 Hühner, behandelt mit hoher LPS-Dosis, reagierten teilweise mit Abfall der IgG-Spiegel.

Eine dem LPS-Versuchsabschluß nachfolgende Behandlung mit Levamisol führte zu einer Steigerung der Serum-IgG-Konzentrationen; hingegen zeigten die IgG-Antikörper bei der Zweitbehandlung geringere Aktivitäten.

SUMMARY

The influence of bacterial lipopolysaccharide on the immune system of dysgammaglobulinemic chickens of the UM-B19 line as well as on the immune system of control chickens was investigated.
Surgically bursectomized chickens, which show a defect comparable to genuine dysgammaglobulinemia, however, with known cause, were integrated in the investigations. LPS was administered to the animal groups in three different doses, partly in combination with a T-cell-dependent antigen (HSA). Other groups were treated with HSA alone.

The effect of Levamisole on animals was also investigated that were formerly treated with LPS.
Serum-Ig-concentrations and anti-HSA-titers of IgG-, IgM- and IgA isotypes were estimated.

In control chickens administration of HSA elicited the production of all three anti-HSA-specific antibody classes whereas in dysgammaglobulinemic chickens only IgM and IgA-type antibodies were produced.

79 % of LPS or LPS/HSA-treated dysgammaglobulinemic chickens showed a transient or continual rise, in 16 % of treated

animals IgG concentrations decreased, independent of the dose of LPS and nearly in each case the combined administration of LPS and HSA induced the production of IgG-type antibodies.

Untreated as well as treated surgically bursectomized chickens showed a decrease in all three serum IgG's levels. No anti-HSA-specific antibodies were found.

Young control chickens and young UM-B19 chickens treated with high LPS doses partly showed decrease of IgG-levels.

Levamisol administration into formerly LPS-treated animals caused a further stimulation of serum-IgG-concentrations; IgG-antibodies, in contrast showed lower activities after the second treatment.

6. TABELLARISCHER ANHANG

Tab. 1A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) nach HSA-Gabe

Behandlung/Kg KG 40 mg HSA			Tiernrr.: 461, 1505, 1506, 1511, 1514, 1519, 1521					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	55	64	87	78	58	57	59	57
s	92	122	128	120	131	134	136	131
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgM								
$\bar{x}$	7540	7632	8636	9093	8284	7528	8513	9057
s	2861	2374	3035	4020	3387	3216	2624	3021
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgA								
$\bar{x}$	1242		1312	1325	1176	1263	1357	1273
s	941		1084	1334	1076	1223	1198	1127
n	7		7	7	7	7	7	7

Tab. 2A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (älter als 3 Monate) nach HSA-Gabe

Behandlung/kg KG 40 mg HSA			Tiernrr.: 869, 881, 892, 895, 897, 899, 905					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	15863	15382	18314	18172	15892	15317	15154	14658
s	4052	4286	2827	3455	5331	4096	6341	6248
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgM								
$\bar{x}$	1832	2205	2227	1785	1563	1569	1524	1573
s	413	436	728	303	496	614	996	1014
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgA	123	134	89	93	146	125	138	58
$\bar{x}$	123	134	89	93	146	125	138	58
s	171	174	104	107	184	152	265	102
n	7	7	7	7	7	7	7	7

Tab. 3A

IgG-, IgM-und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Anstieg am 7. bzw. 9. Tag nach Gabe von LPS bzw. LPS/HSA

Behandlung/kg KG	Tiernr.:
5µg LPS + 40mg HSA	2233, 2268, 2427
50µg LPS + 40mg HSA	1586, 1594, 1593, 2425
500µg LPS + 40mg HSA	1792
500µg LPS	1822

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	77	91
IgG										
$\bar{x}$	73	105	196	195	141	141	104	34	22	23
s	145	131	213	259	186	198	174	43	37	38
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2	2
IgM										
$\bar{x}$	5982	6823	5645	6026	7857	5913	6163	6210	4345	3919
s	3316	4198	3357	2963	2978	2770	2520	3838	865	709
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2	2
IgA										
$\bar{x}$	603	848	887	1030	1020	700	739	510	116	270
s	394	930	964	1279	1174	482	617	315	7	226
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2	2

Tab. 4A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort am 14. Tag nach Gabe von LPS

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS	2234, 2289, 2262, 2190, 2395, 2424
50µg LPS	2415

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	54	85	97	86	202	137	79	53
s	83	135	152	123	247	238	138	78
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgM								
$\bar{x}$	4224	4755	4490	5087	4954	6546	6414	4224
s	2051	2268	1754	2693	3600	3239	2950	2350
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgA								
$\bar{x}$	477	564	587	562	595	847	526	482
s	358	390	350	511	527	841	417	432
n	7	7	7	7	7	7	7	7

Tab. 5A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach LPS/HSA-Gabe

Behandlung/kg KG	Tiernr.:
5µg LPS + 40mg HSA	2214
50µg LPS + 40mg HSA	1585, 1589, 2433, 2439
500µg LPS + 40mg HSA	2326, 2329, 25805, 1797

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	63
IgG									
$\bar{x}$	0	3	3	1	1	1	1	1	1
s	0	4	4	1	1	1	1	1	0
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2
IgM									
$\bar{x}$	10025	8823	8904	9897	10434	11836	8500	9712	1997
s	9251	6239	6374	11432	9218	13014	6600	6305	670
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2
IgA									
$\bar{x}$	834	737	763	787	987	972	1036	948	312
s	664	650	500	550	824	781	656	690	110
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2

Tab. 6A

IgG-, IgM- und IgA-KOnzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) ohne erkennbare IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
500µg LPS	1869, 2029

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	0	0	0	0	0	0	0	0
s								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgM								
$\bar{x}$	10371	11427	10374	10618	11264	11101	9640	10940
s	9190	9076	6658	7012	9995	7695	7697	6548
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgA								
$\bar{x}$	511	637	679	430	430	430	637	765
s	432	398	476	401	377	380	397	517
n	2	2	2	2	2	2	2	2

Tab. 7A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit kontinuierlichem IgG-Anstieg nach Gabe von LPS bzw. LPS/HSA

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS + 40mg HSA	2394, 2423, 2435, 2441
5µg LPS	2436

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	77	91
IgG										
$\bar{x}$	82	145	244	236	242	265	287	314	645	786
s	63	123	242	228	213	205	240	292	62	68
n	5	5	5	5	5	5	5	5	3	2
IgM										
$\bar{x}$	4642	6600	7064	5351	4902	5667	7282	6315	4662	3858
s	2406	5190	4133	2660	2817	2564	5220	4357	4209	2831
n	5	5	5	5	5	5	5	5	3	2
IgA										
$\bar{x}$	717	879	680	761	908	751	639	668	1041	1961
s	682	897	637	691	1282	924	539	636	1247	1279
n	5	5	5		5	5	5	5	3	2

Tab. 8A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit fallendem IgG-Verlauf nach Gabe von LPS

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS	2254, 2428, 2447
500µg LPS	2406
500µg LPS	1787, 1874

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	150	127	118	81	101	86	76	78
s	161	160	151	78	122	109	101	99
n	6	6	6	6	6	6	6	6
IgM								
$\bar{x}$	4901	4492	5315	5564	6228	6508	7691	8377
s	1760	2609	3336	1921	3008	3383	5895	4601
n	6	6	6	6	6	6	6	6
IgA								
$\bar{x}$	679	942	1213	1144	891	789	806	1558
s	586	678	1341	1636	994	815	810	2645
n	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. 9A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (4 Wochen alt), unbehandelt

Tiernrr.:

561, 564, 569, 161, 145, 146, 602

Tage	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	105	68	56	50	63	38	22	16
s	82	60	57	60	95	62	42	30
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgM								
$\bar{x}$	342	467	439	469	717	736	371	10
s	325	279	257	291	695	805	371	13
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgA								
$\bar{x}$	21	19	15	13	1	0	0	0
s	26	22	18	21	2			
n	7	7	7	7	7	7	7	7

Tab. 10A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (8 Wochen alt), unbehandelt

Tiernrr.:

127, 121, 161, 602, 145

Tage	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	7	6	5	3	1	3	1	6
s	11	11	7	4	1	3	1	10
n	5	5	5	5	5	5	5	5
IgM								
$\bar{x}$	29	20	20	16	6	9	4	9
s	37	27	21	20	8	16	5	14
n	5	5	5	5	5	5	5	5
IgA								
$\bar{x}$	0	0	0	0	0	0	0	0
s								
n	5	5	5	5	5	5	5	5

Tab. 11A

IgG-, IgM- und IgA- Konzentrationen (µg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (4 Wochen alt) nach Behandlung mit LPS bzw. LPS/HSA

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS + 40mg HSA	149, 604, 147
5µg LPS	152, 153, 156, 158

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	36	11	7	4	3	1	1	1
s	17	10	6	5	3	1	1	1
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgM								
$\bar{x}$	87	73	52	27	6	10	9	7
s	116	131	108	56	13	18	11	14
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgA								
$\bar{x}$	17	15	9	8	5	0	0	0
s	15	11	7	3	0			
n	2	2	2	2	2	2	2	2

Tab. 12A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum chirurgisch bursektomierter Hühner (8 Wochen alt) nach Behandlung mit LPS bzw. LPS/HSA

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS	130, 132, 119, 140
5µg LPS + 40mg HSA	116, 103, 138, 134, 160
50µg LPS	109, 141, 118, 125, 143
50µg LPS + 40mg HSA	114, 124, 115, 113, 142, 139

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	69	59	55	50	40	31	27	23
s	78	90	84	69	57	38	39	30
n	20	20	20	20	20	20	20	20
IgM								
$\bar{x}$	415	281	381	224	211	155	141	109
s	677	483	698	406	367	335	315	259
n	20	20	20	20	20	20	20	20
IgA								
$\bar{x}$	0	0	0	0	0	0	0	0
s								
n	20	20	20	20	20	20	20	20

Tab. 13A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum junger UM-B19 Hühner (4 Wochen alt) mit fallenden IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:					
500µg LPS			2373, 2374, 2378, 2380, 2382, 2391, 2392					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	885	760	621	464	247	142	115	90
s	506	461	370	261	132	81	65	56
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgM								
$\bar{x}$	947	1285	1393	1460	1702	2161	3632	3169
s	597	700	735	713	837	1764	2328	2655
n	7	7	7	7	7	7	7	7
IgA								
$\bar{x}$	653	613	881	1014	976	1070	1127	905
s	414	432	523	496	673	787	1006	734
n	7	7	7	7	7	7	7	7

Tab. 14A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum junger UM-B19 Hühner (4 Wochen alt) ohne erkennbare IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:					
500µg LPS			2377, 2381					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	0	0	0	0	0	0	0	0
s								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgM								
$\bar{x}$	1511	1962	1617	1815	2161	3382	2546	4231
s	94	1144	657	938	0	1914	1032	2438
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgA								
$\bar{x}$	1565	1470	1870	2102	1336	2822	1780	1335
s	284	1179	1864	2073	682	2785	1311	682
n	2	2	2	2	2	2	2	2

Tab. 15A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum junger Um-B19 Hühner (4 Wochen alt) mit steigenden IgG-Konzentrationen nach Gabe von LPS

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:					
500µg LPS			2389, 2390					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	732	1334	1558	1678	2387	3102	3544	5052
s	829	900	1254	805	153	612	920	1768
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgM								
$\bar{x}$	1006	727	680	674	900	1059	648	461
s	131	188	254	338	431	281	300	112
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgA								
$\bar{x}$	272	455	626	707	1231	663	473	252
s	101	259	382	334	1132	329	230	290
n	2	2	2	2	2	2	2	2

Tab. 16A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (4 Wochen alt), unbehandelt

Tiernrr.:								
906, 908, 909, 914, 916								
Tage	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	1916	2768	2245	2339	3081	2855	3127	3538
s	1580	1683	1573	1200	1595	1662	2164	2267
n	5	5	5	5	5	5	5	5
IgM								
$\bar{x}$	651	849	955	742	908	930	1002	1194
s	858	1166	1312	997	1133	871	728	607
n	5	5	5	5	5	5	5	5
IgA								
$\bar{x}$	560	780	696	559	706	814	652	634
s	241	447	396	360	349	270	237	335
n	5	5	5	5	5	5	5	5

Tab. 17A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (4 Wochen alt) mit steigendem IgG-Verlauf nach Gabe von LPS/HSA

Behandlung/kg KG			Tiernr.:					
500µg LPS + 40mg HSA			910, 911, 912					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	2045	3283	3483	3040	3433	3184	3918	4380
s	1114	360	409	157	606	1344	254	1043
n	3	3	3	3	3	3	3	3
IgM								
$\bar{x}$	233	504	376	454	832	955	675	1094
s	86	238	150	198	235	44	435	234
n	3	3	3	3	3	3	3	3
IgA								
$\bar{x}$	589	904	639	440	781	846	608	560
s	267	578	556	367	470	367	295	284
n	3	3	3	3	3	3	3	3

Tab.: 18A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum von Kontrollhühnern (4 Wochen alt) mit fallendem IgG-Verlauf nach Gabe von LPS/HSA

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:					
500µg LPS			913, 915					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG								
$\bar{x}$	875	1054	962	816	742	676	591	543
s	86	40	192	95	63	195	276	115
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgM								
$\bar{x}$	437	757	672	757	832	1846	1552	1707
s	290	119	91	93	59	123	191	515
n	2	2	2	2	2	2	2	2
IgA								
$\bar{x}$	517	595	701	787	594	766	718	715
s	290	119	91	93	59	123	191	515
n	517	595	701	787	594	766	718	715

Tab. 19A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) nach Gabe von LPS bzw. LPS/HSA

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS	2234
5µg LPS + 40mg HSA	2268
500µg LPS	1822, 1869
500µg LPS + 40mg HSA	1792, 2329

Tage nach Injektion	0	7	14	21	28	35
IgG						
$\bar{x}$	56	143	115	75	43	31
s	70	140	99	80	46	45
n	6	6	6	6	6	6
IgM						
$\bar{x}$	7105	8019	9438	8821	9022	10121
s	5526	5029	5798	4722	3701	4424
n	6	6	6	6	6	6
IgA						
$\bar{x}$	789	1438	1583	908	1151	713
s	429	1104	1343	528	603	403
n	6	6	6	6	6	6

Tab. 20A

IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen (µg/ml) im Serum dysgammaglobulinämischer Hühner, behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener LPS- bzw. LPS/HSA-Verabreichung (siehe Tab. 19A)

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
0,25mg Levamisol + HSA	1822, 1869, 1792, 2234, 2268 2329

Tage nach Injektion	0	7	14	21	28	35
IgG						
$\bar{x}$	43	331	154	70	45	35
s	73	311	145	82	58	42
n	6	6	6	6	6	6
IgM						
$\bar{x}$	12096	12644	11885	12689	13888	15038
s	8783	6641	7873	5622	7135	10099
n	6	6	6	6	6	6
IgA						
$\bar{x}$	529	560	713	739	688	797
s	335	384	467	384	383	507
n	6	6	6	6	6	6

Tab. 1B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) nach HSA-Gabe

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:			
40 mg HSA			461, 1505, 1506, 1511, 1514, 1519, 1521			
Tage nach Injektion	0	5	7	9	21	
IgG-Titer						
$\bar{x}$	0	0	0	0	0	
s						
n	7	7	7	7	7	
IgM-Titer						
$\bar{x}$	0	6	713	678	347	
s	0	10	1021	463	439	
n	7	7	7	7	7	
IgA-titer						
$\bar{x}$	0	1	88	60	27	
s	0	1	88	45	38	
n	7	7	7	7	7	

Tab. 2B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) von Kontrollhühnern (älter als 3 Monate) nach HSA-Gabe

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:			
40 mg HSA			869, 881, 892, 895, 897, 899, 905			
Tage nach Injektion	0	5	7	9	21	
IgG-Titer						
$\bar{x}$	0	126	2665	7209	677	
s	0	18	1624	9987	433	
n	7	7	7	7	7	
IgM-Titer						
$\bar{x}$	0	57	218	105	13	
s		45	312	105	8	
n	7	7	7	7	7	
IgA-Titer						
$\bar{x}$	0	5	11	9	1	
s		5	7	7	1	
n	7	7	7	7	7	

Tab. 3B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort am 7. bzw. 9. Tag nach Gabe von LPS/HSA

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg LPS + 40mg HSA	2233, 2268. 2427
50µg LPS + 40mg HSA	1586, 1594, 1593, 2425
500µg LPS + 40mg HSA	1792

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	77	91
IgG-Titer										
$\bar{x}$	0	8	354	347	142	54	6	7	2	2
s	0	12	748	751	245	132	7	9	3	3
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
IgM-Titer										
$\bar{x}$	0	32	836	192	162	241	37	21	16	16
s	0	41	1150	188	143	340	48	23	0	0
n	8	8	8	8	8	8	8	8	2	2
IgA-Titer										
$\bar{x}$	0	2	46	36	17	37	5	3	3	2
s	0	2	79	37	12	80	6	2	1	1
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Tab. 5B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit IgG-Antwort bei nicht meßbaren Ausgangs-IgG-Konzentratonen

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:
5µg Lps + 40mg HSA	2214
50µg LPS + 40mg HSA	1585, 1589, 2433, 2439
500µg LPS + 40mg HSA	2326, 2329, 25803, 1797

Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	63	91
IgG-Titer										
$\bar{x}$	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
s	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
IgM-Titer										
$\bar{x}$	0	34	716	4516	2265	498	330	33o	9	16
s	0	50	1276	9669	5307	1314	739	739	10	
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2	1
IgM-Titer										
$\bar{x}$	0	1	17	29	23	5	5	5	2	1
s	0	1	19	38	23	4	5	5	1	
n	9	9	9	9	9	9	9	9	2	1

Tab. 7B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) mit kontinuierlichem IgG-Anstieg nach Gabe von LPS/HSA

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:							
5µg LPS + 40mg HSA			2394, 2423, 2435, 2441							
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35	77	91
IgG-Titer										
$\bar{x}$	0	1	75	42	42	11	13	9	4	2
s	0	2	129	63	63	8	7	6	3	0
n	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2
IgM-Titer										
$\bar{x}$	0	14	133	141	51	22	13	8	3	3
s	0	13	90	79	24	28	13	6	3	1
n	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2
IgA-Titer										
$\bar{x}$	0	2	8	23	17	5	3	3	4	2
s	0	2	7	27	28	7	3	3	3	2
n	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2

Tab. 17B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) von Kontrollhühnern (4 Wochen alt) nach Gabe von LPS/HSA

Behandlung/kg			Tiernrr.:					
500µg LPS + 40mg HSA			910, 911, 912, 913, 915					
Tage nach Injektion	0	5	7	9	14	21	28	35
IgG-Titer								
$\bar{x}$	0	11	81	61	7	3	3	3
s	0	14	55	50	3	1	1	1
n	5	5	5	5	5	5	5	5
IgM-Titer								
$\bar{x}$	0	8	22	8	2	1	1	1
s	0	7	25	7	1	1	0	0
n	5	5	5	5	5	5	5	5
IgA-Titer								
$\bar{x}$	0	6	8	7	3	2	2	2
s	0	5	4	5	1	1	1	1
n	5	5	5	5	5	5	5	5

Tab. 19B

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) nach Gabe von LPS/HSA

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:		Gruppennrr.:		
5µg LPS + 40mg HSA			2268		3.2.1.		
500ng LPS + 40mg HSA			1792, 2329		3.2.1., 3.2.3.		
Tage nach Injektion	0	7	14	21	28	35	
IgG-Titer							
$\bar{x}$	0	67	34	8	1	2	
s							
n	1	1	1	1	1	1	
IgM-Titer							
$\bar{x}$	0	354	361	54	51	44	
s	0	559	549	59	62	67	
n	3	3	3	3	3	3	
IgA-Titer							
$\bar{x}$	0	11	16	5	2	1	
s	0	16	20	3	1	1	
n	3	3	3	3	3	3	

Tab. 19C

IgG-, IgM- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate), behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener Gabe von LPS

Behandlung/kg KG			Tiernrr.:		Gruppennrr.:		
0,25mg Levamisol + HSA			2234		3.2.2		
			1822, 1869		3.2.1., 3.2.4.		
Tage nach Injektion	0	7	14	21	28	35	
IgG-Titer							
$\bar{x}$	0	8	3	1	1	1	
s	0	0	0	0	0	0	
n	2	2	2	2	2	2	
IgM-Titer							
$\bar{x}$	0	21672	3403	452	125	120	
s	0	17971	4081	488	103	109	
n	3	3	3	3	3	3	
IgA-Titer							
$\bar{x}$	0	244	41	45	36	1	
s	0	200	53	52	58	1	
n	3	3	3	3	3	3	

Tab. 19D

IgG-, IgA- und IgA-Anti-HSA-Titer (Elisaeinheiten/ml) dysgammaglobulinämischer Hühner (älter als 3 Monate) behandelt mit Levamisol/HSA nach vorausgegangener Gabe von LPS/HSA (siehe Tab. 19B)

Behandlung/kg KG	Tiernrr.:	Gruppennrr.:
0,25mg Levamisol + HSA	2268, 1792, 2329	3.2.1. 3.2.3.

Tage nach Injektion	0	7	14	21	28	35
IgG-Titer						
$\bar{x}$	0	8	4	2	2	1
s						
n	1	1	1	1	1	1
IgM-Titer						
$\bar{x}$	12	287	499	83	89	83
s	17	197	437	72	63	72
n	3	3	3	3	3	3
IgA-Titer						
$\bar{x}$	6	53	34	25	9	7
s	7	56	34	29	6	2
n	3	3	3	3	3	3

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Tizard, I.R.
Einführung in die veterinärmedizinische Immunologie.
Pareys Studientexte 30 (1981)

2. Toivanen, A., Toivanen, P., Eskola, J., and Lassila, O.
Ontogeny of the lymphoid system.
In: Avian Immunology
Ed.: Rose, M.E., Payne, L.N., and Freeman, B.M.
British Poultry Science Ltd., Edinburgh (1977)

3. Lydyard, P.M., Grossi,C.E., and Cooper, M.D.
Ontogeny of B cells in the chicken.
I. Sequential development of clonal diversity in the bursa.
J. Exp. Med. 144, 79 (1976)

4. Grossi, C.E., Lydyard, P.M., and Cooper, M.D.
Ontogeny of B cells in the chicken.
II. Changing patterns of cytoplasmic IgM expression and of modulation requirements for surface IgM by anti-μ antibodies.
J. Immunol. 119, 749 (1977)

5. In: Genetics of the immune response
Nobel Foundation Symposia
Ed.: Möller, E., and Möller, G.
Plenum Press, New York and London (1983)

6. Grossi, C.E., Lydyard, P.M., and Cooper, M.D.
Unique aspects of immunglobulin expression during early B cell differentiation in the chicken.
In: Avian Immunology
Ed.: Benedict, A.A.
Plenum Press, New York and London (1977)

7. Mongini, P.K.A., Paul, W.E., and Metcalf, E.S.
T cell regulation of immunoglobulin class expression in the antibody response to trinitrophenyl-ficoll. Evidence for T cell enhancement of the immunoglobulin class switch.
J. Exp. Med. 155, 884 (1982)

8. Ivars, F., Nyberg, G., Holmberg, D., and Coutinho, A.
Immune response to bacterial dexrans.
II. T cell control of antibody isotypes.
J. Exp. Med. 158, 1498 (1983)

9. Stohrer, R., and Kearney, J.F.
Fine idiotype analysis of B cell precursors in the T-dependent and T-independent responses to $\alpha 1 \rightarrow 3$ dextran in Balb/c mice.
J. Exp. Med. 158, 2081 (1983)

10. Mayumi, M., Kuritani, T., Kubagawa, H., and Cooper, M.D.
IgG subclass expression by human B lymphocytes and plasma cells: B lymphocytes precommitted to IgG subclass can be preferentially induced by polyclonal mitogens with T cell help.
J. Immunol. 130, 671 (1983)

11. Ivanij, J.
Functions of the B-lymphoid systems in chickens.
In: Avian Immunology
Ed.: Rose, M.E., Payne, L.N., and Freeman, B.M.
British Poultry Science LtD., Edinburgh (1977)

12. Weigle, W.O.
Immunological unresponsiveness.
Adv. Immunol. 16, 61 (1973)

13. Harris, E., Cairns, L., Rosen, F.S., and Borel, Y.
A natural model of immunologic tolerance.
Tolerance to murine C5 is mediated by T cells, and antigen is required to maintain unresponsiveness.
J. Exp. Med. 156, 567 (1982)

14. Nossal, G.J.V.
Unifying concepts of tolerance and immune regulation.
In: 8th International Convocation on Immunobiology Amherst., N.Y. Regulation of the immune response.
Ed.: Ogra, P.L., and Jacobs, D.M.
S. Karger Basel München Paris London New York Tokio Sydney (1982)

15. In: Immunologic defects in laboratory animals
Ed.: Gershwin, M.E., and Merchant, B.
Plenum Press, New York and London (1981)

16. Siegal, F.P., Siegal, M., and Good, R.A.
Role of helper, suppressor, and B-cell defects in the pathogenesis of the hypogammaglobulinemias.
New Engl. J. Med. 299, 172 (1978)

17. Krantman, H.J., Stiem, E.R., Stevens, R.H., Saxon, A., and Seeger, R.C.
Abnormal B cell differentiation and variable T cell suppression in immunodefiency with hyper-IgM.
Clin. Exp. Immunol. 40, 147 (1980)

18. Pascual-Salcedo, D., De la Concha, E.G., Garcia-Rodrigues, M.C., Zabay, J.M., Sainz, T., and Fontan, G.
Cellular basis of hyper IgM immunodefiency.
J. Clin. Lab. Immunol. 10, 29 (1983)

19. Brüggemann, J., Merkenschlager, M., Kirchner, B., und Lösch, U.
Eine erbliche Hypo- bzw. Dysgammaglobulinämie beim Haushuhn.
Naturwissenschaften, 54, 97 (1967)

20. Fiedler, H., Lösch, U., and Hála, K.
Establishment of a B-compatible chicken line with normogammaglobulinemia and dysgammaglobulinemia
Fol. Biol. (Praha) 26, (1980)

21. Fiedler, H., Scheu, M., Kühlmann-Rabens, I., and Lösch, U.
Kinetics of delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions and Ig levels in FCA-injected dysgammaglobulinemic B12 chickens.
Immunobiol. 158, 293 (1981)

22. Lösch, U., Kühlmann-Rabens, I., Klumpner, W., and Fiedler, H.
Course of serum-Ig concentrations in B12 chickens of the UM line.
Immunobiol. 158, 416 (1981)

23. Herlyn, D., Bohner, H.J., and Lösch, U.
IgG turnover in dysgammaglobulinemic chickens.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 358, 1169 (1977)

24. Lösch, U., Hartmann, W., und Riedel, G.
Zur Antikörperproduktion dysgammaglobulinämischer Hühner. II. Präzipitierende Antikörper (Anti-HSA).
Z. Immun. Forschung, 143, 16 (1972)

25. Simoens, I., Rosenthal, M., De Brabander, M., and Goldstein, G.
Immunoregulation with levamisole.
In: Immunostimulation
Ed.: Chedid, L., Miescher, P.A., Mueller-Eberhard, H.J.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1980)

26. Storandt, F.
Die Beeinflussung des Isotypmusters immundefekter Hühner durch Levamisol.
Dissertation, München (1983)

27. Wanke, R.
Untersuchungen zur Immunantwort dysgammaglobulinämischer Hühner der Linie UM-B19.
Dissertation, München (1982)

28. Droege, W., and Malchow, D.
Thymus dependence of the antibody response in chickens: Variation with dose of antigens and type of antibody affected.
Eur. J. Immunol. 2, 35 (1972)

29. Kühlmann-Rabens, I., Wanke, R., and Lösch, U.
Attempts on defect localisation in UM-B19 chickens by means of immunomodulating operations.
I. Freunds complete adjuvant does amplify the dysgammaglobulinemic Ig pattern.
Zur Publikation vorgelegt (1984)

30. Dresser, P.W., and Phillips, J.M.
The cellular targets for the action of adjuvants: T adjuvants and B adjuvants.
In: Ciba Foundation Symposium 18
Elsevier, Amsterdam (1973)

31. Lous, J.A., and Lambert, P.-H.
Lipopolysaccharides: From immunostimulation to autoimmunity.
In: Immunostimulation
Ed.: Chedid, L., Miescher, P.A. Mueller-Eberhard, H.J.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1980)

32. Andersson, J., Coutinho, A., and Melchers, F.
Stimulation of murine B lymphocytes to IgG synthesis and secretion by the mitogens lipopolysaccharide and lipoprotein and its inhibition by antiimmunoglobulin antibodies.
Eur. J. Immunol. 8, 336 (1978)

33. Lüderitz, O., Westphal, O., Staub, A. M., and Nikaido, H.
Isolation and chemical and immunological characterization of bacterial lipopolysaccharides.
In: Microbial Toxins
Ed.: Weinbaum, G., Kadis., S., and Ajl, S.J.
Academic Press, New York (1971)

34. Humphrey, J.H., and White, R.G.
In: Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Ed.: Macher, E.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972)

35. Andersson, J., Melchers, F., Galanos, C., and Lüderitz, O.
The mitogenic effect of lipopolysaccharide on bone marrow-derived mouse lymphocytes.
J. Exp. Med. 137, 943 (1973)

36. Waksman, B.H.
Adjuvants and immune regulation by lymphoid cells.
In: Immunostimulation
Ed.: Chedid, L., Miescher, P.A., Mueller-Eberhard, H.J.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1980)

37. Kolb, C., Di Pauli, R., and Weiler, E.
Induction of IgG in young nude mice by Lipid A or thymus grafts.
J. Exp. Med. 144, 1031 (1976)

38. Kolb, C., Di Pauli, R., and Weiler, E.
Induction of IgG by Lipid A in the newborn mouse.
J. Exp. Med. 139, 467 (1974)

39. Lous, J.A., and Lambert, P.-H.
Lipopolysaccharides: From immunostimulation to autoimmunity.
Springer Seminar Immunopathol. 2, 215 (1975)

40. Chiller, J.M., and Weigle, W.O.
Termination of tolerance to human gammaglobulin in mice by antigen and bacterial lipopolysaccharide (Endotoxin).
J. Exp. Med. 137, 740 (1973)

41. Coutinho, A., and Möller, G.
Immune activation of B cells: Evidence for one non-specific triggering signal not delivered by the Ig receptors.
Scand. J. Immunol. 3, 133 (1974)

42. Kincade, P.W., Ralph, P., and Moore, M.A.S.
Growth of B- lymphocyte clones in semisolid culture is mitogen dependent.
J. Exp. Med. 143, 1265 (1976)

43. Hoffmann, M., Koenig, S., Mitter, R., Oettgen, H., Ralph, P., Galanos, C., and Hämmerling, U.
Macrophage factor controlling differentiation of B cells.
J. Immunol. 122, 497 (1979)

44. Hoffmann, M., and Watson, J.
Helper T cell-replacing factors secreted by thymus-derived cells and macrophages: Cellular requirements for B cell activations and synergistic properties.
J. Immunol. 122, 1371 (1979)

45. Corbel, C., and Melchers, F.
Requirement for macrophages or for macrophage -or T cell- derived factors in the mitogenic stimulation of murine B lymphocytes by lipopolysaccharides.
Eur. J. Immunol. 13, 528 (1983)

46. Izui, S., Eisenberg, R.A., and Dixon, F.J.
Subclass-restricted IgG polyclonal antibody production in mice injected with Lipid A-rich lipopolysaccharides.
J. Exp. Med. 153, 324 (1981)

47. Schranner, I., Lösch, U., und Merkenschlager, M.
Das Serumproteinmuster des Haushuhns. Vergleichende Darstellung der Serumproteine normaler und defekter Hühner.
Zbl. Vet. Med. A., 29, 327 (1982)

48. Laurell, C.B.
Quantitative estimation of proteins by elektrophoresis in agarose gel containing antibodies.
Anal. Biochem. 15, 45 (1966)

49. Scheidegger, J.J.
Une micromethode de l'immune-électrophorèse.
Int. Arch. Allergy, 7, 103 (1955)

50. Bradford, M.M.
A rapid and sensitive method for the quantitation of microorgam quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.
Anal. Biochem. 72, 248 (1976)

51. Dorn, W.
Quantitative Untersuchungen der polymeren und monomeren Anteile von IgM und IgA beim Haushuhn.
Dissertation, München (1984)

52. Mancini, G., Carbonara, A.O., and Heremans, J.F.
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemestry, 2, 235 (1965)

53. Gruber, F.
Studien zur Bestimmung der Immunglobulinspiegel am Beispiel normaler, gnotobiotischer und konventionalisierter Küken.
Dissertation, München (1968)

54. Dura, E.
Bestimmung der Antikörper-Isotypen bei UM B19 Hühnern nach Immunisierung mit Bordetella pertussis, Brucella abortus und Humanserumalbumin.
Dissertation, München (1983)

55. Engvall, E., and Perlmann, P.
Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA
III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes.
J. Immunol. 109, 129 (1971)

56. Klumpner, W.
Verlaufsuntersuchungen über die postnatalen Immunglobulinkonzentrationen im Serum normo- und dysgammaglobulinämischer B12-Hühner.
Dissertation, München (1980)

57. Galanos, C.
Persönliche Mitteilung, (1981)

58. Hraba, T.
Persönliche Mitteilung, (1984)

59. Malvano, R., Boniolo, A., Dovis, M., and Zannino, M.
ELISA for antibody measurement. Aspects related to data expression.
J. Immunol. Meth. 48, 51 (1982)

60. Coutinho, A., Gronowicz, E., Bullock, W.W., and Möller, G.
Mechanism of thymus-independent immunocyte triggering. Mitogenic activation of B cells result in specific immune responses.
J. Exp. Med. 139, 74 (1974)

61. White, R.G.
Immunopotentiation by mycobacteria in complete Freund-type adjuvant as the failure of normal immunological homeostasis.
Ciba Found. Symp. Immunopotentiation, 18, 47 (1973)

62. Hraba, T. Karakoz, I., and Madar, J.
Attempts to characterize cellular mechanisms of immunologic tolerance to HSA in chickens.
Fol. Biol. (Praha) 23, (1977)

63. Lawrence, E.C., Arnand-Battandier, F., Koski, J.R., Dooley, N.J., Muchmore, A.V., and Blaese, R.M.
Tissue distribution of immunoglobulin-secreting cells in normal and IgA-deficient chickens.
J. Immunol. 123, 1767 (1979)

64. Lydyard, P.M., and Ivanij, J.
Immunodeficiency in the chicken.
III. Hypoplasia of bursal follicles following intraveneous injection of embryos with lipopolysaccharide or allogeneic lymphocytes.
Immunology, 28, 1023 (1975)

65. Mc. Ghee, J.R. Michalec, S.M., Kiyona, H., Mosteller, L.M., Wannemuehler, M.J., and Eldrige, J.H.
Mucosal immunoregulation: Bacterial LPS and GALT T cells in oral tolerance induction and T helper cells for IgA responses.
In: 8th International Convocation on Immunology Amherst. N.Y. 1982
Regulation of the immune response
Ed.: Ogra, P.L., Jacobs, D.M.
S. Karger Basel München Paris London New York Tokio Sydney (1982)

Herrn Prof. Dr. U. Lösch danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die mir stets gewährte verständnisvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Besonderen Dank möchte ich Frau Dr. Ilona Kühlmann-Rabens für ihre vorbildliche Betreuung aussprechen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. M. Merkenschlager und Herrn Prof. Dr. H. Zucker für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz.

Auch dem restlichen Labor Lösch danke ich für die Hilfe bei der Arbeit.

Lebenslauf

13.06.1952	geboren in Dölbau/Saalkreis als Sohn von Otto und Ursula Altmann, geb. Zimmer
1959-1965	Volksschule in München
1965-1969	Adalbert-Stifter-Realschule in München
1969-1970	Übergangsklasse an der Fridtjof-Nansen-Realschule in München
1970-1973	Wittelsbacher-Gymnasium in München Abschluß: Abitur
1973-1977	Studium der Geodäsie an der Technischen-Universität in München
1977-1982	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
Dezember 1982	Abschluß: Staatsexamen
Oktober 1983	Approbation
seit Januar 1983	Anfertigung der vorliegenden Dissertation
Oktober 1983-März 1984	Teilzeitbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München